

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGÍA**



**VALORACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA  
LINFADENECTOMÍA PARAAÓRTICA EN LA  
ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO DEL CARCINOMA  
ESCAMOSO AVANZADO DEL CUELLO UTERINO**

**Tesis doctoral**

**Cristina González Benítez**

**2014**

# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

---

FACULTAD DE MEDICINA

**TESIS DOCTORAL**

**VALORACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA  
LINFADENECTOMÍA PARAAÓRTICA EN LA  
ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO DEL CARCINOMA  
ESCAMOSO AVANZADO DEL CUELLO UTERINO**

---

**Doctorando:**

Cristina González Benítez

**Directores:**

Ignacio Zapardiel Gutiérrez

Javier de Santiago García



Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina y Cirugía

Madrid, 2014

## AGRADECIMIENTOS

---

En primer lugar agradecer a mis directores de tesis, los Dres De Santiago y Zapardiel su ayuda, tiempo, disponibilidad y consejo.

Gracias Nacho por ayudarme tanto y estar siempre disponible, por tu perseverancia y paciencia, por las correcciones y consejos y por la ilusión que trasmites por nuestro trabajo.

Muchas gracias Javier por darme la oportunidad de trabajar contigo, de aprender de ti, por tu ayuda, y por la confianza que me has demostrado.

Muchas gracias también al resto de compañeros de la Unidad de ginecología oncológica de La Paz, a la Dra. Hernández por cuidarme siempre y dejarme aprender tanto de ti, a la Dra Diestro y a la Dra Serrano por enseñarme casi todo lo que se y por ayudarme cada día. Agradecer también su inestimable ayuda a la Dra Rodriguez del servicio de radioterapia.

También quería agradecer su ayuda a la Dra Salas, por revisar tantas veces las mismas historias y buscarlas por todo el hospital, gracias a tu disponibilidad y ayuda ha sido todo mucho más fácil, esta tesis también es tuya. Gracias también a la Dra González Méndez, por estar a mi lado desde el primer día de facultad y saber tanto del cáncer de cervix sin ser ginecóloga.

Por último agradecerle a mi familia la ayuda infinita y el haber creado las bases para que todo sea posible.



## **ABREVIATURAS:**

- 5-FU: 5-fluoracilo
- AJCC: American Joint Committee on Cancer
- CIN: neoplasia intraepitelial cervical
- CIS: carcinoma in situ
- FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
- GC: ganglio centinela
- GOG: Gynecologic Oncology Group
- Gy: Gray
- HDR: High dose rate
- HPV: virus del papiloma humano
- ILV: invasión linfovascular
- IMC: índice de masa corporal
- LPA: linfadenectomía paraaórtica
- NCI: nacional cancer institute
- OMS: organización mundial de la salud
- PAAF: punción aspiración aguja fina
- PDR: pulse-dose rate
- PET: tomografía por emisión de positrones

- RM: resonancia magnética
- RT: radioterapia
- RTOG: radiation therapy oncology Group
- SCC: Antígeno del carcinoma de células escamosas
- SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
- SILS: single incisión laparoscopy surgery
- TC: tomografía computarizada
- TNM: tamaño tumoral, ganglios, metástasis
- VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

# ÍNDICE

---

## ÍNDICE

<b>Introducción.....</b>	<b>pag 11</b>
1. Epidemiología y anatomía patológica.....	pag 11
2. Etiología .....	pag 11
3. Lesiones precursoras .....	pag 12
4. Histología.....	pag 16
4.1. Carcinoma epidermoide.....	pag 17
4.1.2. Grado histológico.....	pag 19
4.2. Adenocarcinoma.....	pag 19
4.3. Otros.....	pag 20
5. Clínica.....	pag 21
6. Estadificación.....	pag 21
7. Pronóstico.....	pag 25
8. Diseminación.....	pag 27
9. Tratamiento.....	pag 30
10. Cáncer de cérvix avanzado.....	pag 32
10.1. Estudio de las adenopatías paraaórticas.....	pag 32
10.1.1.Pruebas de imagen.....	pag 34
10.1.1.1 RMN y TC.....	pag 34

10.1.1.2. PET.....	pag 37
10.2. Linfadenectomía paraaórtica.....	pag 39
10.2.1 Complicaciones quirúrgicas.....	pag 43
10.1 Tratamiento.....	pag 47
10.1.1. Radioterapia.....	pag 48
10.1.2. Quimioterapia.....	pag 51
10.1.3. Cirugía.....	pag 56
10.2. Afectación ganglionar y pronóstico.....	pag 57
<b>Hipótesis y objetivos.....</b>	<b>pag 61</b>
1. Hipótesis.....	pag 61
2. Objetivos.....	pag 61
<b>Material y métodos.....</b>	<b>pag 63</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>pag 68</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>pag 109</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>pag 132</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>pag 134</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>pag 143</b>
Anexo 1.....	pag 144
Anexo 2.....	pag 146

# INTRODUCCIÓN

---

# INTRODUCCIÓN

## 1. Epidemiología

El cáncer de cérvix es el segundo cáncer más frecuente en el mundo (Parkin DM et al., 2001) y es la causa más frecuente de muerte por cáncer ginecológico a nivel mundial.

Su incidencia es aún mayor en países en vías de desarrollo, donde se diagnostican el 80% de los casos y donde constituye la primera causa de muerte por cáncer (Holschneider CH et al., 2008), siendo el riesgo de presentar cáncer de cérvix a los 65 años de un 0,8% en países desarrollados y de un 1,5% en países en vías de desarrollo.

En España la incidencia del cáncer de cérvix es de 6,3 x 100.000 mujeres/año. Este hecho se refleja en la mortalidad que es de 1.9 x 100.000 fallecidas/año, siendo la decimoquinta causa de muerte por tumores en la mujer para cualquier edad, pero la tercera para mujeres entre 15 y 44 años (Oncoguía SEGO cáncer de cérvix, 2013).

En Europa el 60% de las mujeres diagnosticadas de cáncer de cérvix sobreviven a los 5 años.

## 2. Etiología

Es una enfermedad propia de mujeres sexualmente activas, ya que se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano (VPH), un virus de transmisión sexual y potencial oncogénico, tal es así que el VPH se encuentra en el 90% de las lesiones preinvasoras y en el 85% de los carcinomas epidermoides infiltrantes.

Se conocen aproximadamente 100 serotipos de VPH, que pueden ser de alto o bajo riesgo. Entre 20 y 30 serotipos de este virus se relacionan con el cáncer de cérvix, sin embargo el 80% de los casos está relacionado con los serotipos 16, 18, 31 y 45 (Martin C.M. et al., 2011).

El VPH 16, seguido del 18, son los que más se asocian con el carcinoma epidermoide de cérvix, mientras que el 18 es el más frecuentemente implicado en el desarrollo del adenocarcinoma de cérvix. Hasta el 80% de las mujeres se ponen en contacto con este virus a lo largo de su vida, sobre todo al inicio de las relaciones sexuales, sin embargo suelen ser infecciones transitorias con una duración media de 6 a 14 meses. No obstante en algunas mujeres el virus logra integrar su material genético en las células del cérvix, lo que se manifiesta por la presencia de ARNm VPH E6 y E7. Las mujeres que presentan estos marcadores tienen más riesgo de displasia de alto grado así como de cáncer invasivo (Martin C.M., 2011).

Existen determinados factores de riesgo que predisponen a la infección por VPH (inicio precoz de las relaciones sexuales, elevado número de parejas sexuales, etc...) y determinadas situaciones actúan como cofactores y predisponen al desarrollo del cáncer (inmunosupresión, tabaquismo, edad, paridad, uso de anticonceptivos hormonales, dieta, etc...) (Berrington de González A. et al., 2007; Martin C.M. et al., 2011).

### **3. Lesiones precursoras**

El cáncer de cérvix normalmente viene precedido de una larga fase de enfermedad preinvasiva. Estas lesiones preinvasivas suelen ser asintomáticas



y el periodo en el que se desarrollan suele variar entre 10 y 20 años (Martin C.M. et al., 2011). Gracias al cribado citológico del cáncer de cérvix, éste ha disminuido significativamente, sin embargo ha aumentado la detección de lesiones preinvasivas. El conocimiento de la historia natural y la existencia y reconocimiento de fases premalignas permiten realizar un screening frente al cáncer de cérvix con posibilidad de un tratamiento efectivo y sencillo.

Las neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) de bajo grado (CIN 1) en la mayoría de los casos corresponden simplemente a replicación viral y tienen unas tasas de regresión del 70-80%, incluso del 90% en menores de 25 años (Martin C.M, et al., 2011). El CIN 3 por su parte, corresponde realmente con una lesión de alto grado, preinvasiva, cuya tasa de progresión a cáncer es de 0,2 a 4% al año. (Martin C.M. et al., 2011). Sin embargo, el diagnóstico de CIN 2 es controvertido y es el menos reproducible entre diferentes patólogos. Lo que si está claro, es que estas lesiones regresan entre un 15-23% de las veces, llegando incluso al 55% de regresión a los 4-6 años (Martin C.M, et al., 2011).

Otro factor que se debe tener en cuenta es el serotipo de VPH, ya que en caso de ser infecciones por el VPH 16 tienen menor tasa de regresión que las VPH 16 negativas.

Es importante, por tanto, buscar marcadores alternativos y específicos para clasificar estas lesiones. Entre los biomarcadores de los que disponemos para este fin, podemos encontrar: Ki-67, p16 y otros menos usados como topoisomerasa IIa (TOP2A), survivin y MYBL2.

- Test de DNA viral: detectan el genoma viral de los virus de alto riesgo

- Test RNA viral: detectan la expresión de oncogenes del VPH E6 y E7, la sobreexpresión de estos oncogenes para la transformación de las células infectadas, lo que permite diferenciar entre infecciones silentes y activas con riesgo de progresión a cáncer.
- Ki67: es un marcador de proliferación celular y se expresa en todas las fases del ciclo celular salvo en G0, aunque no es específico del proceso carcinogénico, al ser un marcador de proliferación celular puede ayudar a estimar la progresión del CIN.
- p16: Está implicada en las rutas de regulación del ciclo celular, y normalmente por la unión de la proteína del retinoblastoma (Rb) con el factor de transcripción E2F se encuentra en niveles bajos, pero en caso de infección crónica por VPH-AR, la proteína oncogénica E7 inhibe la función de Rb y la formación del complejo Rb-E2F produciendo sobreexpresión de la proteína p16. Se usa por tanto como marcador de infección activa por VPH de alto riesgo, y aumenta con el grado de enfermedad, asociándose con lesiones CIN2+.

Sin embargo una vez que se ha desarrollado ya el cáncer invasor, el pronóstico está directamente relacionado con el estadio en el momento del diagnóstico. De esta forma, se realiza screening universal mediante citología, donde nos podemos encontrar: (Bethesda, National Cancer Institute (NCI), 2001)

- L-SIL o Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado: incluye cambios sugestivos de CIN 1.
- H-SIL o Lesión escamosa intraepitelial de alto grado: incluye cambios

sugestivos de CIN 2, CIN 3 y carcinoma in situ (CIS).

- ASC-US o Atipia de células escamosas de significado indeterminado.
- ASC-H o Atipia de células escamosas. No se descarta lesión de alto grado.
- AGC o Atipia de células glandulares: sugiere lesión de células glandulares, endocervicales o endometriales.

Ante estos hallazgos, es necesaria la realización de un estudio histológico mediante biopsia, donde los hallazgos encontrados los podemos clasificar en:

- CIN 1 (Neoplasia intraepitelial cervical de grado 1): las células indiferenciadas se encuentran en la capa inferior del epitelio, con mínimas anormalidades nucleares y algunas figuras mitóticas.
- CIN 2 (Neoplasia intraepitelial cervical de grado 2): los cambios celulares displásicos se encuentran en la mitad inferior del epitelio, hay más cambios nucleares y más figuras mitóticas.
- CIN 3 (Neoplasia intraepitelial cervical de grado 3): La diferenciación celular y la estratificación está totalmente ausente o presente sólo en la parte superficial del epitelio, los cambios nucleares se ven en todo el espesor del epitelio así como las figuras mitóticas con pérdida de la polaridad. Debe considerarse sinónimo de carcinoma escamoso in situ (CIS).
- AIS (Adenocarcinoma in situ): alteración celular en el epitelio glandular con atipia citológica clara.
- Carcinoma invasor: lesión micro o macroscópica con infiltración del estroma (Figura 1).



Figura 1: Cambios grado II en colposcopia.

De esta forma, a pesar del screening, el 25% de los cánceres de cérvix se diagnostican en estadios avanzados.

#### **4. Histología**

El carcinoma epidermoide representa entre el 75 y el 90% de todos los tumores de cérvix. En su forma convencional se reconocen tres tipos histológicos, (aunque existen otras variantes raras):

- Queratinizante de células grandes
- No queratinizante de células grandes
- No queratinizante de células pequeñas

El adenocarcinoma representa el 15% de los tumores de cérvix y normalmente se presentan con sangrado. Se relacionan también con el VPH y tienen peor pronóstico que los carcinomas epidermoides.

Existen otros tipos más raros como el adenoescamoso, adenoidequístico, adenoide basal, neuroendocrinos y el carcinoma indiferenciado (Oncoguía SEGO cáncer de cérvix 2013).

#### 4.1. Características anatomopatológicas de los carcinomas epidermoides infiltrantes del cérvix uterino. (Hardisson D, 2009).

Los tumores pueden variar en el patrón de crecimiento, en el tipo celular y en el grado de diferenciación. A menudo es posible identificar lesiones preinvasivas (SIL) en la zona más superficial del tumor. De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los carcinomas epidermoides infiltrantes convencionales del cérvix uterino se pueden dividir en tres grandes categorías: de tipo queratinizante de célula grande, de tipo no queratinizante de célula grande y de tipo no queratinizante de célula pequeña (Tabla 1).

<i><b>Carcinoma epidermoide</b></i>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Queratinizante</b></li><li>• <b>No queratinizante</b></li><li>• <b>Basaloide</b></li><li>• <b>Verrucoso</b></li><li>• <b>Condilomatoso</b></li><li>• <b>Papilar</b></li><li>• <b>Tipo linfopitelioma</b></li><li>• <b>Escamoso-transicional</b></li></ul>

Tabla 1: Tipos histológicos del cáncer epidermoide de cérvix.

Se reconocen cuatro variantes de carcinomas epidermoides queratinizantes y no queratinizantes:

**1) Carcinoma tipo linfopitelioma:** mucho más frecuente en Asia que en Occidente y en la mayoría de los casos puede demostrarse la presencia del virus de Epstein-Barr en el tumor, mientras que el VPH se identifica en raras ocasiones.

## **2) Carcinoma de células fusiformes (carcinoma sarcomatoide)**

**3) Neoplasias de patrón verrucoso-papilar en el cérvix uterino**, que incluyen entidades benignas y malignas:

- **Condiloma gigante (tumor de Buschke-Löwenstein)**, entidad muy poco frecuente en el cérvix ya que en la mayoría de los casos se presentan en la mucosa anogenital, especialmente en hombres.

- **Carcinoma verrucoso**, también muy poco frecuente en esta localización. Macroscópicamente, el tumor tiene una superficie friable exofítica, similar a la que se observa en el condiloma acuminado gigante. El tumor tiene un frente de crecimiento expansivo más que infiltrativo y el riesgo de metástasis en ganglios linfáticos regionales es muy bajo. No obstante, se trata de tumores radorresistentes. De hecho, se ha descrito la desdiferenciación de este tipo de tumor hacia un tipo mucho más agresivo con potencial metastático tras la radioterapia. Su asociación con el virus del papiloma humano es variable en la literatura.

- **Neoplasias de patrón papilar-escamoso con infiltración convencional.**

- **Carcinoma papilar-escamoso (carcinoma escamoso-transicional).**

- **Carcinoma condilomatoso.** Se trata de una variedad muy poco frecuente de carcinoma infiltrante de cérvix, algo menos agresivo que los carcinomas epidermoides convencionales. En la mayoría de los casos se puede demostrar ADN de diferentes tipos de VPH en el mismo tumor.

**4) Carcinoma escamoso basaloide.** Es una variedad extraordinariamente poco frecuente de neoplasia cervical.

#### **4.1.2. Grado histológico**

El grado histológico tiene relativamente poco significado pronóstico en el carcinoma epidermoide de cérvix. A lo largo del tiempo se han propuesto diferentes sistemas de gradación de estos tumores, basados sobre todo en el tipo y grado de diferenciación de la célula predominante en el tumor. La clasificación más sencilla es una modificación del sistema de Broders en tres categorías y clasifica a los tumores en bien diferenciados (queratinizantes), moderadamente diferenciados y pobremente diferenciados. Estas tres categorías se diferencian fundamentalmente por el tipo de queratinización que presentan las células tumorales. Aproximadamente, el 60% de los carcinomas de cérvix se clasifican como moderadamente diferenciados y el resto se dividen a partes iguales entre los bien y los pobremente diferenciados.

#### **4.2. Características anatomopatológicas de los adenocarcinomas infiltrantes del cérvix uterino.** (Hardisson D, 2009).

La incidencia del adenocarcinoma infiltrante del cérvix uterino ha ido aumentando en los últimos 20 años en los países occidentales. En la actualidad, el adenocarcinoma de cérvix representa entre el 15-25% de todos los carcinomas infiltrantes en esta localización. Las dos principales razones que explican este incremento son la infección por el VPH y el uso de anticonceptivos orales. La mayoría de los estudios epidemiológicos sugieren que existe un riesgo aumentado de presentar un adenocarcinoma infiltrante de

cérvix en mujeres que toman anticonceptivos orales, aunque hay estudios que indican que este riesgo pudiera estar presente sólo para determinados tipos de adenocarcinoma (por ejemplo, adenocarcinoma villoglandular y carcinoma adenoescamoso). En relación al VPH, al contrario de lo que ocurre en el caso del carcinoma epidermoide en el que el tipo más frecuente es el VPH 16, en el adenocarcinoma el tipo más frecuentemente identificado es el VPH 18.

Los principales tipos histológicos de adenocarcinoma infiltrante del cérvix reconocidos por la OMS son: (Tabla 2)

<b><i>Adenocarcinoma mucinoso</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Endocervical (70% de los casos)</b></li> <li>• <b>Intestinal (enteroide)</b></li> <li>• <b>Células en anillo de sello</b></li> <li>• <b>Desviación mínima</b></li> <li>• <b>Villoglandular</b></li> </ul> <p><b>Adenocarcinoma endometriode</b></p> <p><b>Adenocarcinoma de células claras</b></p> <p><b>Adenocarcinoma seroso</b></p> <p><b>Adenocarcinoma mesonéfrico</b></p>

Tabla 2: Subtipos histológicos del adenocarcinoma de cervix.

#### **4.3. Otros tumores de cérvix uterino:**

Son tumores con baja incidencia y podemos encontrar (Tabla 3):



<b>Carcinoma adenoescamoso</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Con células en vidrio esmerilado (glassy)</li> </ul>
<b>Carcinoma adenoide quístico</b>
<b>Carcinoma adenoide basal</b>
<b>Carcinoma neuroendocrino</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoide</li> <li>• Carcinoide atípico</li> <li>• Carcinoma de células pequeñas</li> <li>• Carcinoma de células grandes</li> <li>• Carcinoma neuroendocrino de célula grande</li> </ul>
<b>Carcinoma indiferenciado</b>

Tabla 3: Otros tumores de cérvix.

## 5. Clínica

Los tumores en estadios iniciales, así como las lesiones precursoras suelen presentarse con coitorragia o sangrado intermenstrual, sin embargo los tumores infiltrantes de cérvix se presentan en pacientes que no siguen el screening citológico y suelen debutar con leucorrea o sangrado profuso. En ocasiones, aparece dolor pélvico o lumbar en relación con infiltración de ligamentos uterosacros, parametrios o adenopatías retroperitoneales. También puede aparecer dolor en las fosas renales en relación con ureterohidronefrosis.

## 6. Estadificación del cáncer de cérvix:

Para clasificar el cáncer de cérvix según los diferentes estadios que podemos encontrar se utilizan dos sistemas de clasificación diferentes:

1. Estadificación clínica o de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Esta clasificación tiene en cuenta: (FIGO Committee on Gynecologic Oncology, 2009). (Figura 2)

- Exploración física.
- Colposcopia.
- Biopsia, legrado endocervical, conización.
- Histeroscopia, cistoscopia, rectosigmoidoscopia.
- Urografía intravenosa.
- Radiografía simple de tórax y radiografía ósea.

Esta clasificación no contempla el uso de otras pruebas diagnósticas como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones (PET), la ecografía o la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de adenopatías, así como la linfovenografía y la laparoscopia (linfadenectomía). Esto se debe al acceso no universal de estas pruebas, lo que no permitiría comparar resultados entre diferentes países o centros. Por lo tanto, estos hallazgos en pruebas complementarias o postquirúrgicos no modifican el estadio clínico. Sin embargo, son esenciales a la hora de planificar el tratamiento y conocer el pronóstico de la enfermedad. Todas estas limitaciones llevan a una inexactitud de la estadificación clínica.

Cabe destacar que la clasificación de la FIGO (FIGO Committee on Gynecologic Oncology, 2009) no tiene en cuenta la afectación ganglionar.

<b>ESTADIO I</b>	<b>El tumor sólo afecta al cérvix</b>
IA	Carcinoma invasivo, que se puede diagnosticar sólo microscópicamente con invasión profunda $\leq 5$ mm y extensión de $\geq 7$ mm.
IA1	Invasión estromal de $\leq 3,0$ mm de profundidad y extensión de $\leq 7,0$ mm.
IA2	Invasión estromal de $> 3,0$ mm y no $> 5,0$ mm con extensión que no es $> 7,0$ mm.
IB	Lesiones clínicamente visibles o cánceres preclínicos mayores que en el estadio IA
IB1	Lesión clínicamente visible de $\leq 4,0$ cm en su dimensión mayor.
IB2	Lesión clínicamente visible de $> 4,0$ cm en su dimensión mayor.
<b>ESTADIO II</b>	<b>El carcinoma de cuello uterino invade más allá del útero, pero no la pared pélvica ni el tercio inferior de la vagina.</b>
IIA	Sin invasión parametrial.
IIA1	Lesión clínicamente visible $\leq 4,0$ cm en su dimensión mayor.
IIA2	Lesión clínicamente visible $> 4,0$ cm en su dimensión mayor.
IIB	Con invasión parametrial
<b>ESTADIO III</b>	<b>El tumor se extiende a la pared pélvica o compromete el tercio inferior de la vagina, o causa hidronefrosis o disfunción renal</b>
IIIA	El tumor compromete el tercio inferior de la vagina sin extensión hasta la pared pélvica.
IIIB	Extensión hasta la pared pélvica o hidronefrosis o disfunción renal.
<b>ESTADIO IV</b>	<b>El carcinoma se diseminó más allá de la pelvis o afecta (mediante biopsia) la mucosa de la vejiga o recto. Un edema de Bullar, como tal, no es suficiente para clasificar en estadio IV.</b>
IVA	Diseminación a órganos adyacentes
IVB	Diseminación a órganos a distancia

Figura 2: Clasificación de la FIGO.

## 2. Estadificación postquirúrgica o pTNM

Este sistema de estadificación permite obtener mayor precisión para determinar la extensión de la enfermedad. La exploración directa permite reconocer su extensión, como por ejemplo la invasión parametrial o a otros órganos pélvicos, así como el estudio linfático pélvico y paraaórtico. Tiene en cuenta el tumor primario (T), la extensión ganglionar (N) y la afectación metastásica (M) una vez evaluado el tumor histológicamente (pTNM) (Figuras 3, 4 y 5) (American Joint Comitee on Cáncer, 2010).

Tumor primario (T)		
Tis: carcinoma in situ.		
T1: afecta sólo al cérvix.	T1a: microscópico.	T1a1: menos de 3 mm de profundidad y menos de 7 mm de ancho. T1a2: entre 3 mm y 5 mm de profundidad y menos de 7 mm de ancho.
	T1b: macroscópicamente visible o mayor de T1a2.	T1b1: menor de 4 centímetros T1b2: mayor de 4 centímetros
T2: afecta cuerpo o 1/3 superior de la vagina	T2a: no afecta a parametrio.	T2a1: menor de 4 centímetros T2a2: mayor de 4 centímetros.
	T2b: infiltra el parametrio	
T3: afecta 1/3 inferior de vagina, pared pélvica o produce hidronefrosis.	T3a: afecta al tercio inferior de la vagina, pero no a la pared pélvica	
	T3b: afecta a la pared pélvica y/o produce hidronefrosis	
T4: afecta a vejiga, recto o se extiende fuera de la pelvis.		

Figura 3: Tumor primario (American Joint Comitee on Cáncer, 2010).

<b>Afectación ganglionar (N):</b>	
<b>Nx</b>	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos.
<b>N0</b>	No hay afectación ganglionar regional.
<b>N1</b>	Hay afectación ganglionar regional.

Figura 4: Afectación ganglionar (N) (American Joint Comitee on Cáncer, 2010).

<b>Propagación a distancia (M):</b>	
<b>M0</b>	No metástasis a distancia.
<b>M1</b>	Metástasis a distancia (incluye diseminación peritoneal, afectación mediastínica, paraaórtica, supraclavicular, pulmonar, hepática u ósea)

Figura 5: Metástasis a distancia (M) (American Joint Comitee on Cáncer, 2010).

## 7. Pronóstico

La tasa media de supervivencia a los 5 años varia según los estadios, disminuyendo a mayor estadio, así para el IA es de un 93%, para el IB de un 80%, IIA de un 63%, en el IIB encontramos un 58%, en el IIIA un 35%, en el IIIB un 32%, en el IVA un 16% y en el IVB un 15% (www.cáncer.org).

Entre los distintos factores pronósticos implicados encontramos:

- Afectación ganglionar: la supervivencia a los cinco años varía entre el 85-90% si la afectación ganglionar es negativa y el 20-75% si es positiva. En este último caso también influye el número, el tamaño y la localización de los ganglios afectos.

La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos es el factor pronóstico más importante para las pacientes con cáncer de cuello uterino (Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG, 2002). La probabilidad de afectación ganglionar varía según el estadio tumoral, así podemos ver como a mayor estadio encontramos mayor afectación ganglionar (Tabla 4).

ESTADIO	% Ganglios Pélvicos +	% Ganglios Paraaórticos +
IA1	0	0
IA2	4.8	<1.0
IB	16	2
IIA	25	11
III	45	30
IVA	55	40

Tabla 4: Afectación ganglionar según estadios.

No obstante existen estudios más recientes realizados con ganglio centinela y ultraestadificación, que además del porcentaje de macrometástasis, muestran las tasas tanto de micrometástasis como de células tumorales aisladas, por ejemplo en un estudio de Cibula del 2012, de 645 pacientes incluidas con cáncer de cervix en estadio IA2-IIB vemos que la afectación ganglionar pélvica mediante esta técnica:

	IA	IB1	IB2	IIB
Macrometástasis	9%	20%	24%	44%
Micrometástasis	4%	6%	12%	13%
Células tumorales aisladas	4%	4%	5%	5%

Tabla 5: detección de metastasis pélvicas mediante ultraestadificación. (Cibula D et al 2012).

- Volumen tumoral: se considera un factor de mal pronóstico que el tamaño del tumor sea mayor de 4cm. Por otra parte, a mayor tamaño tumoral, existe una mayor probabilidad de recidiva y de metástasis ganglionar.
- Tipo y grado histológico.
- Invasión del espacio linfovascular.
- Profundidad de invasión del estroma cervical.

El estudio del cáncer de cérvix consta de dos partes, una primera fase a nivel local, y una segunda que consiste en realizar el estudio de extensión para valorar los ganglios linfáticos y las posibles metástasis, lo que permite estadificar correctamente el tumor y así conocer el pronóstico y tratamiento correcto.

## **8. Diseminación del cáncer de cervix**

La diseminación del cáncer de cervix puede ser ocurrir a tres niveles:

- *Contigüidad*: afecta con frecuencia a vagina, cuerpo uterino (miometrio y endometrio), parametrios, tracto urinario inferior y recto.
- *Linfática*: metástasis ganglionares locales y a distancia.
- *Hematógena*: menos frecuente. Afecta sobre todo a hígado, pulmón y hueso.

### **8.1. Diseminación linfática en el cáncer de cérvix**

El cáncer de cérvix metastásico tiende a extenderse de forma secuencial, en

primer lugar en los ganglios linfáticos pélvicos, seguido de la ilíaca común y los ganglios paraaórticos (Benedetti-Panici P. et al., 1996; Sakuragi N. et al., 1999, Siu SSN. et al., 2006). Aunque es posible que el cáncer de cuello uterino pueda propagarse a los ganglios paraaórticos sin pasar por los vasos linfáticos pélvicos, esto es extremadamente raro (Schmitz MJ. et al., 1994; Hackett TE. et al., 1995; Lea JS. et al., 2002).

El primer autor que habló de la distribución de la diseminación a ganglios linfáticos fue Henriksen en 1949. Mediante el estudio de necropsias de pacientes fallecidas de cáncer de cérvix demostró una mayor incidencia de metástasis ganglionares regionales que de metástasis a distancia. La mayor afectación se encontró en el agujero obturador, arteria ilíaca interna y externa (Henriksen E., 1949). (Figura 6)

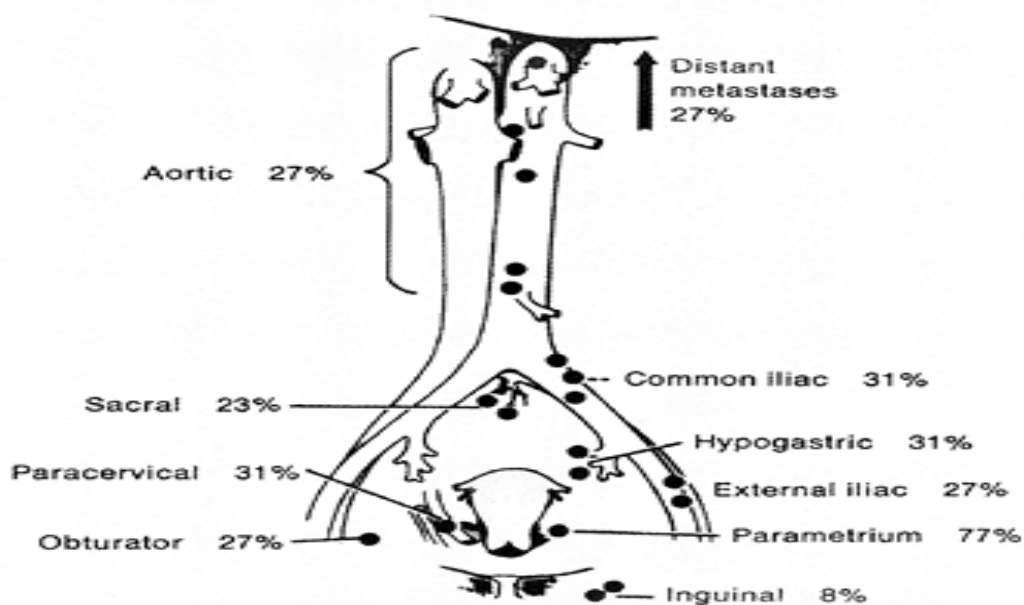


Figura 6: Distribución ganglionar (Henriksen E, 1949)

Posteriormente, los estudios han demostrado que la región del agujero obturador es la que se encuentra con más frecuencia afectada por metástasis ganglionares pélvicas (Benedetti-Panici P. et al., 1996; Sakuragi N. et al.,



1999; Lee JM. et al., 2007). Otros estudios con ganglio centinela han apoyado también que en el grupo ganglionar del obturador se encuentra con frecuencia el primer ganglio linfático de drenaje del cuello uterino (Levenback C. et al., 2002).

Un estudio retrospectivo de Marnitz en 2005, en 151 pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix en estadio IA, IB, IIA, IIB, IIb y IVA, a las que realiza estudio de ganglio centinela encuentra que la localización mas frecuente es la interiliaca. (Figura 7 y tabla 6) (Marnitz S. et al., 2006)

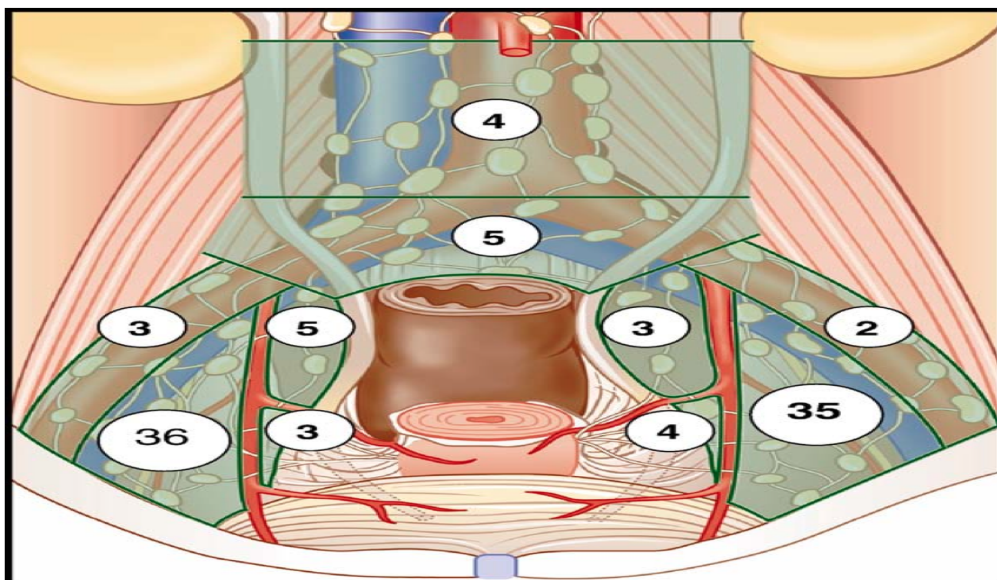


Figura 7: Distribución de ganglio centinelas (Marnitz S. et al, 2006)

<b>Interiliacos</b>	71%
<b>Iliacos internos</b>	8%
<b>Iliaca común</b>	5%
<b>Parametrios</b>	7%
<b>Iliacos externos</b>	5%
<b>Paraaórticos</b>	4%

Tabla 6: porcentaje de ganglios centinelas según la topografía (Marnitz S. et al., 2006)

Posteriormente Cibula en 2010, en un intento de definir los límites de la linfadenectomía pélvica y de esta forma estandarizar, tanto esta, como las regiones más frecuentes de afectación ganglionar pélvica, describe 3 tipos de linfadenectomía y demuestra que las áreas más frecuentemente afectadas son la fosa del obturador y la región iliaca externa (75-88% de los ganglios centinela detectados) (Figura 8). Otras áreas afectas con frecuencia son la presacra con un 5% de ganglios centinelas en esta región y la iliaca común (5%). (Cibula D, et al., 2010).

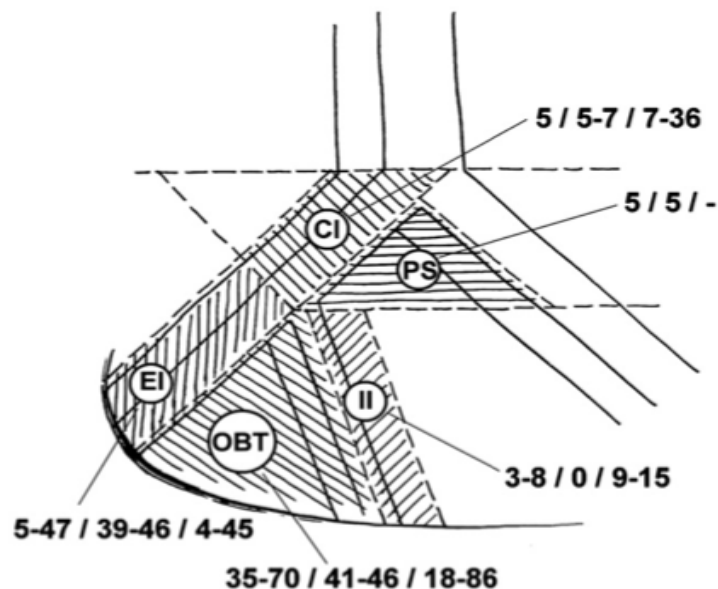


Figura 8: Áreas de afectación ganglionar pélvica (Cibula D, et al., 2010).

## 9. Tratamiento del cáncer de cérvix

Viene condicionado fundamentalmente por el estadio tumoral, así en función de éste el tratamiento consiste en:

- IA1: la diseminación a ganglios pélvicos es de 0-1%, por lo que el tratamiento quirúrgico es de elección. En casos en los que no se observe invasión linfovascular (ILV) y desee preservarse la fertilidad,

la conización es una opción válida y ofrece la ventaja de poder estudiar la pieza y valorar márgenes quirúrgicos en contra de la vaporización con láser o la crioterapia.

- IA2: en este caso el tratamiento quirúrgico también es de elección, normalmente consta de una histerectomía/traquelectomía, radical/simple según los deseos genésicos de la paciente y la histología, junto con el estudio de los ganglios pélvicos (ganglio centinela o linfadenectomía). Puede también realizarse tratamiento curativo con radio-quimioterapia sin embargo la cirugía presenta la ventaja frente a la radioterapia de mantener la función ovárica, así como el trofismo vaginal.
- IB-IIA: el tratamiento habitual es la histerectomía radical, con estudio ganglionar pélvico, aunque la radio-quimioterapia como tratamiento curativo es también una opción válida. No obstante cada vez existen más estudios que plantean la posibilidad de realizar un tratamiento menos radical como el SHAPE Trial (Simple Hysterectomy And Pelvic node dissection in Early cervix cancer) en el que se aleatorizan en dos grupos a pacientes con cancer de cervix en estadio IA2-IB1, con tumores de menos de 2cm, menos del 50% de invasión estromal y con afectación ganglionar negativa en RMN o TC bien a histerectomía radical o a histerectomía simple con resección de manguito vaginal, en ambos casos con linfadenectomía pélvica ± ganglio centinela.

- IIB- IVA: el tratamiento de elección consiste en radioterapia con quimioterapia concomitante. En estos casos es importante conocer la afectación ganglionar paraaórtica a la hora de planificar los campos de la radioterapia.
- IVB: tratamiento paliativo. En estos casos el tratamiento de elección consiste en quimioterapia de forma paliativa.

## **10. CARCINOMA DE CÉRVIX AVANZADO**

El cáncer de cérvix avanzado corresponde con los estadios IIB, IIIA, IIIB y IVA y los tumores de más de 4cm (IB2 y IIA2), diagnosticándose un 25% de los cáncer de cérvix en este estadio

Dado que en estos casos no estaría indicado el tratamiento quirúrgico, el tratamiento curativo consiste en radioquimioterapia. No está indicado el tratamiento quirúrgico ya que requerirá radioterapia posterior, incrementando la morbilidad.

### **10.1. Estudio ganglionar paraaórtico en el cáncer de cérvix avanzado**

Aunque el tratamiento estándar del cáncer de cérvix avanzado consiste en radioterapia externa y braquiterapia junto con quimioterapia concomitante, este tratamiento no cubre las posibles metástasis paraaórticas que varían entre un 15-30%, por tanto es necesario valorar la enfermedad paraaórtica y extender los campos de la radioterapia externa a la región paraaórtica en casos de que éstos estén afectados. Además la afectación paraaórtica es el factor pronóstico más importante para la supervivencia a largo plazo (Martínez A. et al, 2010).

Por tanto es de suma importancia conocer la afectación ganglionar paraaórtica, ya que cambia el pronóstico y el tratamiento. Aunque la clasificación que se usa de rutina (FIGO), no incluye la afectación ganglionar en la estadificación, en la literatura encontramos series que demuestran que con el estudio quirúrgico de las adenopatías paraaórticas se modificaría el tratamiento entre el 26 y el 66% de las pacientes (Meva J. et al., 2013) y con ello la supervivencia libre de enfermedad y global. Gold MA. et al., en un estudio retrospectivo de 685 pacientes, encontraron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad y global, sobre todo en estadios avanzados, ya que en estadios III y IV la supervivencia libre de enfermedad variaba de un 49% a un 36% y la global de un 54 a un 40%, sin embargo en los estadios II no encontraron diferencias significativas (Tabla 7). (Gold MA. et al., 2008).

	<b>pTNM (n=555)</b>	<b>FIGO(n=130)</b>
Supervivencia Libre de Enfermedad 4 años	49 %	36 %
Supervivencia Global	54 %	40 %

Tabla 7: Modificación de la supervivencia según la estadificación.

Para valorar la afectación ganglionar paraaórtica pretratamiento contamos con dos métodos, el estudio anatómo-patológico, mediante linfadenectomía paraaórtica, o el estudio mediante pruebas de imagen.

### **10.1.2. Valoración paraaórtica mediante pruebas de imagen**

Entre las diferentes técnicas que podemos utilizar para estudiar la región paraaórtica y la afectación metastásica de ésta encontramos la RM, el TC y el PET, teniendo cada una de ellas diferentes ventajas e inconvenientes. Tanto la RM como el TC tienen el inconveniente de los falsos positivos, al no distinguir entre masa tumoral y tejido necrótico y hasta un 20-50% de macrometástasis no se detectan, igualmente existe limitación en la detección de micrometástasis tanto con el TC como con la RM. En cuanto al PET mejora la detección de las macrometástasis pero también existen limitaciones en la valoración de las micrometástasis.

#### **10.1.2.1 RM vs. TC**

El TC y la resonancia magnética se utilizan con frecuencia para evaluar el tamaño del cérvix, detectar los ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos, obstrucción de uréter y metástasis en el pulmón o el hígado.

Ambas pruebas de imagen pueden detectar ganglios linfáticos mayores de 1cm, que se definen como patológicos. Sin embargo, se sabe que estos ganglios pueden ser simplemente hiperplásicos y que ganglios menores de 1cm pueden contener enfermedad metastásica (Gien LT. et al., 2009). (Figura 9)

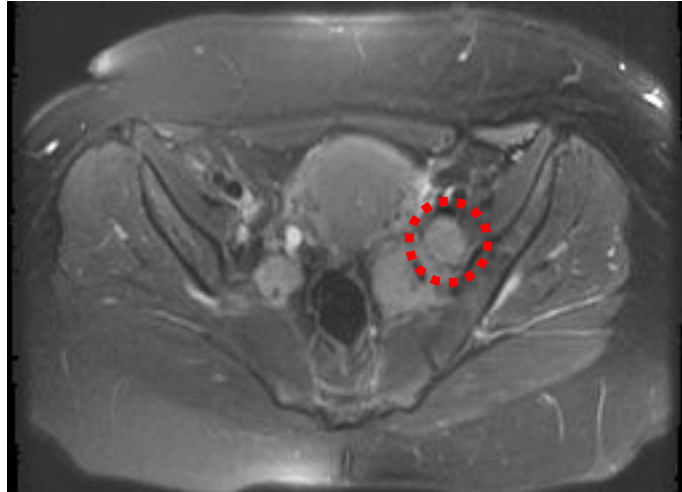


Figura 9: Adenopatías pélvicas RM.

Yang et al., han comparado el TC y la RM en la evaluación de los ganglios linfáticos de la pelvis en pacientes con carcinoma de cuello uterino obteniendo (Yang WT. et al., 2000) (Tabla 8):

	TC	RM
<b>Sensibilidad</b>	64,7%	70,6%
<b>Especificidad</b>	96,6%	89,9%
<b>Valor predictivo positivo</b>	84,6%	66,7%
<b>Valor predictivo negativo</b>	90,5%	99,4%
<b>Exactitud global</b>	89,5%	85,5%

Tabla 8: TC vs RM en la valoración de ganglios pélvicos (Yang WT. et al., 2000).

En una revisión sistemática realizada por Bipat et al, (Tabla 9) encontramos (Bipat S. et al., 2003):

	RM		TC	
	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
<b>Invasión parametrial</b>	74	82	55	78
<b>Adenopatías</b>	60	89	43	90
<b>Invasión de recto y/o vejiga</b>	75/71	80/91	64/45	90/73

Tabla 9: TC vs RM: parametrios, adenopatías y afectación órganos adyacentes (Bipat S. et al., 2003).

La RM tiene un contraste superior de tejidos blandos en comparación con el TC y puede proporcionar imágenes detalladas del tumor primario e información sobre el grado de invasión, esto puede ser particularmente útil en los casos de tumores endocervicales, al ser difícil de evaluar clínicamente, pero al estar bien caracterizados por resonancia magnética (Figuras 10) (Gien LT. et al., 2009).

Así la RM tiene mayor precisión que el TC para el estudio de:

- Invasión parametrial: si existe preservación del anillo hipointenso que rodea el canal endocervical el valor predictivo negativo de invasión tumoral sería del 100%.
- Volumen tumoral.
- Afectación rectal y vesical.



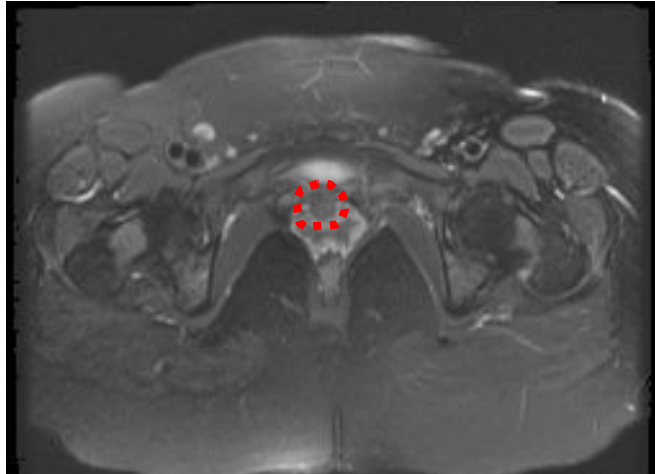


Figura 10 : Valoración del cérvix por RM

Sin embargo, en la detección de adenopatías los resultados son similares porque ninguna detecta microinvasión y ambas se basan en el tamaño de las adenopatías, presentando falsos positivos con las adenopatías inflamatorias.

Por tanto para el estudio de extensión es más precisa la RM que el TC (Bipat S. et al., 2003). Sin embargo, la RM presenta como inconveniente que no es posible su uso rutinario en la simulación virtual y la dosimetría 3D que utilizan los programas de radioterapia, que sólo permiten trabajar en cortes TC.

#### **10.1.2.2 PET**

El PET permite evaluar la afectación de ganglios linfáticos en pacientes con carcinoma de cuello uterino y las imágenes con FDG-PET se basan más en los procesos fisiológicos que en los cambios anatómicos, por lo que ha demostrado ser superior al TC y la RM en la detección de metástasis de ganglios linfáticos retroperitoneales (Gien LT. et al., 2005).

Respecto a la sensibilidad y especificidad del PET en la detección de

enfermedad ganglionar metastásica encontramos que presenta una alta sensibilidad y sobre todo especificidad, por ejemplo Havrilesky en una revisión de 15 artículos publica respecto a la sensibilidad y especificidad del PET (Havrilesky et al 2005) (Tabla 10):

	<i><b>Sensibilidad</b></i>	<i><b>Especificidad</b></i>
<b>Afectación paraaórtica</b>	84%	95%
<b>Afectación pélvica</b>	79%	99%

Tabla 10: PET en la valoración de metástasis ganglionares (Havrilesky et al 2005).

Existen además otros estudios que comparan el PET con otras pruebas de imagen, como por el ejemplo el estudio publicado por Choi HJ. et al. (Choi HJ. et al., 2006) que compara el PET-TC con la RM en la detección preoperatoria de metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con estadio IB-IVA (Tabla 11) mostrando también una mayor sensibilidad y especificidad de el PET frente a la RM sobre todo en la detección de adenopatías paraaórticas.

	<i><b>Sensibilidad</b></i>	<i><b>Especificidad</b></i>	<i><b>Tasa de precisión</b></i>
<b>RM</b>	30,3%	92,6%	72,6%
<b>PET-TC</b>	57,6%	92,6%	85,1%

Tabla 11: RM vs PET en la valoración de metástasis ganglionares (Choi HJ. et al., 2006).

Por otra parte, las pruebas de imagen permiten monitorizar la respuesta al tratamiento, pero el PET además está relacionado con la supervivencia. La respuesta metabólica postratamiento se correlaciona con la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, de hecho se considera mejor

predictor que la afectación ganglionar pretratamiento (Schwarz JK. et al, 2007; Grigsby PW., 2009). No obstante no se ha demostrado que el uso de el PET mejore la supervivencia global.

Por último el PET-TC da la posibilidad de unir imagen fisiológica y anatómica en una única exploración. Entre sus ventajas destaca la mayor sensibilidad que el PET y que la RM en detección de adenopatías, su utilidad como herramienta 3D para la planificación del tratamiento con radioterapia y que es útil en la detección de persistencias y recurrencias.

## **10.2. Valoración de la afectación paraaórtica mediante estudio histológico: Linfadenectomía paraaórtica (LPA)**

La estadificación quirúrgica es el método más preciso para determinar la afectación ganglionar (Hertel H. et al., 2002), ya que hasta el 26% de las mujeres que no tienen evidencia de enfermedad en el estudio preoperatorio presentan afectación paraaórtica postquirúrgica (Lai CH. et al, 2003).

La linfadenectomía paraaórtica puede ser baja o alta, la baja consiste en la exéresis del tejido linfático desde la arteria iliaca común hasta la arteria mesentérica inferior y debe incluir el tejido ganglionar sobre la vena cava inferior, interaorto-cava, preaórtico y paraaórtico izquierdo hasta el uréter izquierdo. La linfadenectomía paraaórtica alta consiste en la extensión hasta los vasos renales (Figura 11).

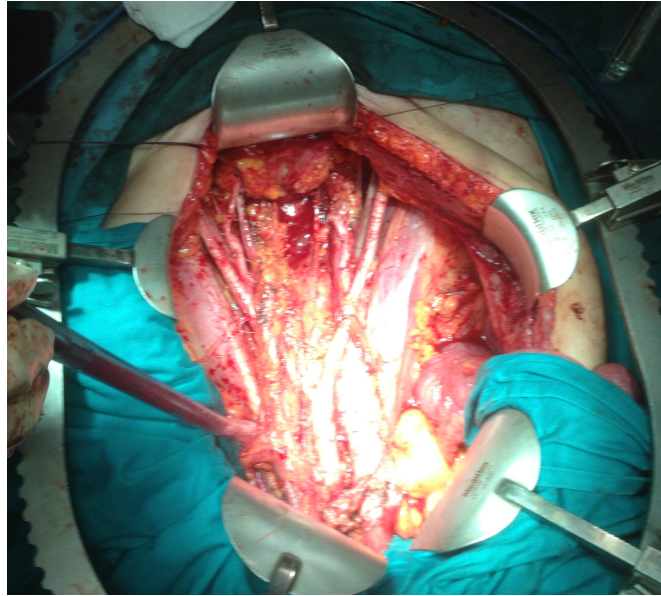


Figura 11: Linfadenectomía paraaórtica.

Esta técnica permite planificar el tratamiento y modifica el pronóstico. Existen además estudios retrospectivos como el de Gold o Martinez que demuestran una mayor supervivencia en las pacientes estadificadas quirúrgicamente frente a las estadificadas mediante pruebas de imagen. (Kim PY. et al, 1998; Marnitz S. et al, 2005, Gold MA. et al., 2008., Martinez A. et al 2010) .

En cuanto a las vías de abordaje quirúrgico, en las últimas décadas, se han intentado varios enfoques quirúrgicos con el fin de reducir la morbilidad de la linfadenectomía. Los diferentes abordajes que podemos utilizar son la laparotomía o la laparoscopia y ésta a su vez puede ser transperitoneal o extraperitoneal.

Inicialmente las primeras linfadenectomías se realizaron por laparotomía transperitoneal y a pesar de la mejor evaluación de la extensión de la enfermedad, se asociaban con un aumento de la morbilidad (complicaciones de la propia cirugía y resultado de las adherencias asociadas con la

radioterapia) (Figura 12) (Zanvettor PH. et al., 2011).

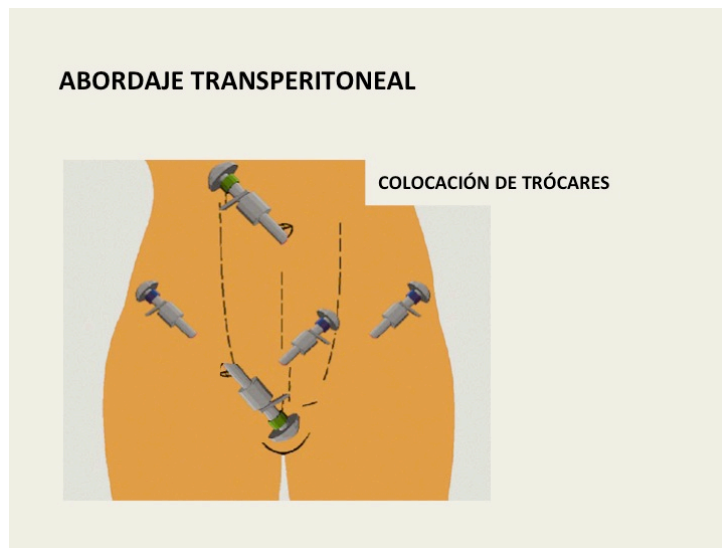


Figura 12: Acceso laparoscópico transperitoneal.

Varios estudios han demostrado que la laparoscopia en oncología ginecológica, en particular en el cáncer de cérvix, es viable y da lugar a estancias hospitalarias más cortas, mejor calidad de vida y un resultado quirúrgico y oncológico comparable a la estadificación abdominal (Childers J. et al., 1993; Escobar P. et al., 2010). El abordaje de elección debe ser laparoscópico y extraperitoneal, ya que conlleva menor morbilidad. Esta es la vía más adecuada, ya que se asocia con un menor riesgo de adherencias, y debido a esto, tendremos menos enteritis por radiación y menos lesiones viscerales. Por otra parte, el acceso a los vasos es más rápido y no se modifica por cirugías abdominales previas. Otra ventaja es la menor incidencia de íleo paralítico (Figura 13)



Figura 13: Acceso laparoscópico extraperitoneal.

Por último, aunque la cirugía laparoscópica ha reducido la mortalidad directamente relacionada con la cirugía, existen otros riesgos asociados con la cirugía (la pérdida de sangre, infección, lesiones viscerales iatrogénicas, las hernias y daños estéticos). Los últimos avances en los conocimientos técnicos y el instrumental quirúrgico han permitido que la cirugía mínimamente invasiva sea aún menos invasiva. Esto ha llevado al desarrollo de la cirugía laparoscópica de puerto único (SILS). Los avances en óptica, instrumentación, y la experiencia quirúrgica en la última década se han ampliado y confirmado las ventajas de la cirugía mínimamente invasiva en el tratamiento de muchos cánceres ginecológicos (Figura 14) (Lambaudie E. et al., 2012).



Figura 14: Acceso laparoscópico puerto único.

Se han publicado datos limitados sobre los beneficios clínicos de la laparoscopia por puerto único, incluyendo una mejor estética de la cicatriz umbilical y un mejor manejo del dolor postoperatorio (Kim TJ. et al., 2010). En una revisión de Curcillo et al. después de 297 casos de colecistectomía mediante SILS, no se han producido hernias umbilicales (Curcillo PG. et al., 2010).

Por tanto el estudio de las adenopatías paraaórticas debe de ser sistemático y si es posible preferiblemente histológico mediante linfadenectomía paraaórtica, si no fuera posible utilizaríamos técnicas de imagen.

### **10.2.1. Complicaciones de la cirugía**

#### **10.2.1.1 Complicaciones vasculares**

Las complicaciones vasculares son las complicaciones perioperatorias más frecuentes. Representan el 1-10% según las series, con una media del 0,5% a 5%. Se localizan preferentemente en la vena iliaca externa, en la unión entre la arteria hipogástrica y la arteria iliaca externa y en la arteria umbilical. El 25% de las lesiones vasculares son causadas por la introducción de los trócares, especialmente el trocar umbilical (Cartron G. et al., 2005). Existen evidencias de que la técnica abierta protege de lesiones vasculares cuando se compara con la aguja de Veress, sin embargo la cuestión de cuál es la técnica más segura no ha sido definitivamente contestada hasta la fecha.

Contrariamente a lo que se ha descrito anteriormente, la vía extraperitoneal no se correlaciona con una mayor tasa de conversión a laparotomía debido a la

dificultad para controlar la hemorragia (vena cava, arteria mesentérica inferior) y no influye en la tasa de complicaciones vasculares (Cartron G. et al., 2005).

#### 10.2.1.2 Complicaciones urológicas

Las lesiones urológicas más comunes son la perforación de la vejiga, seguida de la fístula, la ligadura y la sección del uréter y éstas pueden ser térmicas o mecánicas. Las lesiones vesicales son de dos a tres veces más frecuentes que las lesiones ureterales. Las lesiones ureterales representan del 0,9% al 2,6% de las complicaciones intraoperatorias en función de la serie. La localización más frecuente es el cruce del uréter con la arteria iliaca común. Su diagnóstico intraoperatorio es indispensable para disminuir la morbilidad asociada con este tipo de complicación, y permite la reparación en el acto por laparoscopia (Cartron G. et al, 2005).

#### 10.2.1.3 Lesiones viscerales

Las complicaciones viscerales representan entre el 0,6% y el 1,6% de las complicaciones de la linfadenectomía laparoscópica. Las complicaciones intraoperatorias ocurren con mayor frecuencia al comienzo del procedimiento con la introducción de la aguja de Veress o el trocar umbilical. Se encuentran principalmente en el intestino delgado, colon y epiplón, en orden de frecuencia. La segunda causa más frecuente de lesiones viscerales es el uso de corriente bipolar y monopolar. La dificultad de las complicaciones viscerales intraoperatorias es el hecho de que pasan desapercibidas en dos tercios de los casos y la identificación intraoperatoria es fundamental para reducir la morbilidad (Cartron G. et al., 2005).



#### 10.2.1.4 Complicaciones nerviosas

Las lesiones nerviosas son raras. Se asocian con más frecuencia con la coagulación bipolar o accidentes monopoles (sección o neuralgia) y por lo general se tratan con medicamentos antiinflamatorios y fisioterapia. El nervio más comúnmente afectado es el nervio obturador (Cartron G. et al., 2005). El nervio obturador surge de la división anterior del segundo, tercer y cuarto nervios lumbares; entra en la pelvis a través del músculo psoas, y recorre la pared lateral de la pelvis hasta la fosa del obturador para salir de la pelvis a través del agujero obturador, junto con los vasos obturadores. Es un nervio motor de los músculos aductores de los muslos y es el único nervio motor que surge del plexo lumbar sin inervar ninguna estructura pélvica. La lesión del nervio obturador produce no sólo alteraciones motoras a los músculos aductores, sino también la pérdida sensorial a lo largo de la cara medial del muslo.

#### 10.2.1.5 Complicaciones linfáticas

Los linfocelos son las complicaciones postoperatorias más frecuentes. Su incidencia en la linfadenectomía pélvica y paraaórtica es del 0,8% al 58% según las series, pero rara vez producen complicaciones (menos del 5% de los casos): sobreinfección, uropatía obstructiva, compresión venosa, fístulas digestivas y linfedema de extremidades inferiores y genitales externos.

El número de ganglios linfáticos y su afectación no están correlacionados con la tasa de seromas aunque algunas series han mostrado el aumento de linfocelo cuando se extirpan más de 12 ganglios linfáticos pélvicos.

El abordaje extraperitoneal es responsable de una mayor tasa de seroma. Esto puede explicarse por el hecho de que el sistema linfático es el más importante, y por la falta de drenaje linfático o absorción en la cavidad peritoneal. Además, los linfocelos quillosos se encuentran principalmente en las linfadenectomías extraperitoneales. El cierre del peritoneo aumenta la tasa de seroma.

También la asociación con radioquimioterapia adyuvante aumenta el número de seromas, ya que parece que la radioterapia elimina canales de drenaje colaterales.

Aunque los linfocelos siguen siendo una de las complicaciones más comunes de la linfadenectomía por vía laparoscópica, la tasa es más baja que en la laparotomía. Esto puede explicarse por el hecho de que hay menos adherencias postoperatorias después de laparoscopia (Cartron G. et al., 2005).

#### 10.2.1.6 Complicaciones gastrointestinales

Además de los efectos secundarios comunes tales como la hemorragia, trombosis venosa profunda, embolia, linfocelo y linforrea, este procedimiento también se asocia con un alto riesgo de problemas gastrointestinales postoperatorios, que consisten principalmente en náuseas y vómitos.

Aunque los efectos secundarios gastrointestinales se suelen resolver con éxito y de manera conservadora, pueden causar un aumento significativo de la duración media de las estancias hospitalarias y una tasa de reingreso notable. En ambos casos se produce un aumento significativo de los costes relacionados con la patología y una reducción de la calidad de vida de los pacientes. Las dos principales teorías que se han propuesto para explicar la aparición de los síntomas gastrointestinales en los pacientes que fueron

sometidos a linfadenectomía paraaórtica son: I) la alteración anatómica de las fibras autonómicas paraaórticas que inervan el intestino y II) el trauma quirúrgico específicamente relacionado con una amplia movilización intestinal y/o la manipulación, la duración de la operación, la pérdida de sangre, etc.

### **10.3. Tratamiento del cáncer de cérvix avanzado**

Una vez valorada la enfermedad local y la posible afectación paraaórtica, el tratamiento del cáncer de cervix avanzado consiste en radioterapia pélvica externa junto con quimioterapia concomitante, más braquiterapia y dependiendo de los casos sobreimpresión parametrial o de la pared pélvica y radioterapia con ampliación a campos paraaórticos.

Durante muchos años, el tratamiento estándar del cáncer de cérvix avanzado consistía en radioterapia externa y braquiterapia, sin embargo este tratamiento no cubría las posibles metástasis paraaórticas. Un estudio del Gynecology Oncology Group (GOG) (Berman ML. et al., 1984) reveló mediante estadificación con linfadenectomía paraaórtica, un porcentaje de afectación paraaórtica del 6%, 16% y 25% para estadios I, II y III respectivamente, debido a esto el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) inició un estudio (RTOG 79-20) valorando la irradiación paraaórtica profiláctica, demostrando un aumento de la supervivencia del 11% (Rotman M. et al., 1995). Posteriormente otro estudio (RTOG 90-01) comparó la radioterapia profiláctica paraaórtica con la radioterapia pélvica con quimioterapia (cisplatino y 5-fluoracilo (5-FU)), para eliminar las micrometástasis fuera del área de irradiación y para sensibilizar el tumor, encontrando una supervivencia del 41 y del 67% a los 8 años

respectivamente, la quimioterapia concomitante demostró una reducción del 51% del riesgo de recurrencia y del 52% del riesgo de muerte. Sin embargo esta pauta no disminuía el riesgo de recurrencia paraaórtica, por lo que es necesario valorar la enfermedad paraaórtica y realizar o no radioterapia de campo extendido (Eifel PJ. et al., 2004)

El mayor avance en el tratamiento del cáncer de cérvix avanzado ha sido el uso de radioquimioterapia concomitante con regímenes de cisplatino mejorando el tiempo libre de enfermedad, las recurrencias locorregionales, la aparición de metástasis y la supervivencia global (Morris M. et al, 1999; Rose P. et al, 1999).

#### **10.3.1 Radioterapia**

La radioterapia concomitante con quimioterapia basada en cisplatino es el tratamiento recomendado para pacientes con cáncer de cérvix por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) en estadio IIB a IVA.

La primera paciente con afectación paraaórtica tratada con radioterapia de campo extendido y quimioterapia fue publicada a principios de los ochenta por Piver (Piver MS., 1984), desde entonces otras series han sido publicadas.

El cérvix es un órgano muy radio-resistente, pero limitan la dosis máxima utilizada la vagina y los órganos adyacentes, debido a la toxicidad que produce en éstos como la colpitis rádica, la enteritis rádica, fístulas etc. Esto condiciona que la dosis máxima tolerada sea de 65 Grays (Gy) y por tanto dado que el control de la enfermedad avanzada requiere dosis mayores de 65Gy (hasta 75-80Gy) normalmente se asocia a la radioterapia externa la braquiterapia.

Entre los factores implicados en la respuesta a radioterapia encontramos el estadio y el volumen tumoral, la histología, ya que por ejemplo los adenocarcinomas son tumores más resistentes, la presencia de enfermedades asociadas y la presencia de anemia (transfusiones, oxigenoterapia normobárica).

El volumen de tratamiento incluirá todo el volumen tumoral, los ganglios iliacos externos, hipogástricos, iliacos comunes, y en caso de infiltración de la vagina, los inguinales. Además, la irradiación de campos paraaórticos dependerá también de si la región está o no afectada.

La sobreimpresión parametrial o de pared pélvica se da en un tercer tiempo y sólo está indicada en aquellas pacientes con afectación parametrial distal, hasta pared pélvica (Estadio IIIB) o con enfermedad ganglionar iliaca.

### Modalidad

#### 1) Radioterapia pélvica externa

Normalmente se administran entre 45-50Gy con el acelerador lineal, repartido en 25 fracciones durante 5-6 semanas.

Si los ganglios aórticos son positivos en el estudio quirúrgico o sospechosos en las pruebas de imagen, se ampliarán o no los campos paraaórticos. En este caso, el límite superior del campo de irradiación pasa de L4-L5 a T12-L1. Es importante incluir la vena renal izquierda por la moderada frecuencia de adenopatías a dicho nivel.

Respecto a la radioterapia profiláctica de los campos paraaórticos existe controversia, pues para algunos autores no ha demostrado aumentar la

supervivencia como en la última revisión de la Cochrane (Brockband E. et al., 2013) mientras que para otros sí que la aumenta (Martínez A. et al, 2010), sin embargo todos los grupos coinciden en que aumenta la morbilidad.

## 2) Braquiterapia

La braquiterapia ha demostrado un mejor control de la enfermedad local y una mejora de la supervivencia comparado con la radioterapia externa aislada. Así encontramos un 78% vs. 53% de control local, respectivamente; y una tasa de supervivencia global de 43-87% vs. 21-60,5%, respectivamente.

Se administran entre 10-15Gy. En caso de que la braquiterapia no sea posible, la dosis de radioterapia externa llegará hasta los 65Gy.

Puede usarse braquiterapia intracavitaria (colocación de fuentes radiactivas en una cavidad anatómica) o intersticial (colocación de fuentes radioactivas directamente en el tejido).

A su vez puede ser de baja Cesio 137 (Cs137) o de alta tasa de dosis Iridio 192 (Ir192). Ambas son similares en el control local y complicaciones, pero la de alta dosis permite una menor exposición a la radiación del personal médico, así como una menor duración del tratamiento (minutos vs. días), permitiendo la realización del tratamiento de forma ambulatoria. Es difícil comparar la superioridad de un tipo u otro de braquiterapia por falta de ensayos randomizados, pero en un estudio de 2000 pacientes, Lorvidhaya et al (Lorvidhaya V. et al., 2000) demostraron similares tasas de supervivencia y complicaciones.

La radioterapia de alta dosis convencional (HDR) produce mayor número de complicaciones como fístulas rectovaginales, vesicovaginales y estenosis uretral y vaginal. La braquiterapia de dosis pulsada (PDR) mejora estas complicaciones, sin embargo tiene inconvenientes como los tratamientos frecuentes que requieren ingreso hospitalario para cada inserción del aplicador, la falta de estabilidad del aplicador y la posibilidad de un fallo mecánico.

### 3) Boost parametrial o pared pélvica

Si hay afectación de la pared pélvica o los ganglios pélvicos son positivos se amplía la dosis en 10-15Gy.

La duración total de la radioterapia (externa y braquiterapia) debe ser menor de 55 días. Con tiempos mayores se consigue un menor control local. La braquiterapia se debe administrar inmediatamente después o durante la radioterapia externa, cuando se produzca la reducción óptima del tumor (2-5 semanas tras el inicio de la radioterapia externa, según el estadio y el volumen) (Oncoguía SEGO cáncer cérvix, 2013).

No existen evidencias para recomendar la radioterapia de campos paraaórticos de forma profiláctica, si los ganglios a este nivel fuesen negativos. Ha demostrado utilidad en estadios IB-IIA >4cm y en estadio IIB; en estadios más avanzados no se ha demostrado beneficio por la alta tasa de recidivas pélvicas en la enfermedad (Rotman M. et al., 1995).

### **10.3.2. Quimioterapia**

La administración de quimioterapia de forma concomitante con la radioterapia externa mejora la supervivencia frente a la radioterapia sola (Rose P. et al.,

1999). En base al resultado de 5 ensayos clínicos randomizados, que demostraron el aumento de la supervivencia en pacientes tratadas con cisplatino durante la radioterapia, U.S National Cancer Institute recomendó en 1999 la incorporación de este tratamiento. El efecto sinérgico de la quimioterapia con la radioterapia reduce la hipoxia de las células tumorales, sincroniza el ciclo celular e inhibe la reparación celular.

La pauta estándar consiste en la administración de cisplatino a una dosis de 40 mg/m<sup>2</sup>/sem (máx. 70mg) durante 6 semanas, coincidiendo con la radioterapia externa, ya que actúa como radiosensibilizador (Oncoguía SEGO cáncer de cérvix, 2013). Aunque algunos estudios han utilizado otras pautas como 50mg/m<sup>2</sup> semanal, 75mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas, sólo un ensayo clínico randomizado ha demostrado una mayor supervivencia en el grupo de 75mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas lo que el autor atribuye al uso de quimioterapia durante la braquiterapia, al espaciar ésta, y a la concentración de cisplatino alcanzada. No obstante estos datos deben ser confirmados mediante una muestra mayor (Ryu SY. et al, 2011)

La asociación de quimioterapia concurrente con radioterapia con regímenes de cisplatino aumenta la supervivencia en un 50% frente a la radioterapia sola (Oncoguía SEGO cáncer de cérvix, 2013). A pesar de esta mejora en la supervivencia con el platino se buscan otros regímenes para disminuir las recidivas, por ejemplo se está estudiando la combinación de bevacizumab con la radioquimioterapia basada en platino. Un ensayo en fase II (RTOG 0417) ha demostrado la seguridad de este fármaco (anticuerpo monoclonal contra factor crecimiento endotelial vascular (VEGF), ahora faltan datos acerca de su eficacia (Tracey ES. et al., 2011).



### **10.3.2.1 Quimioterapia neoadyuvante**

Existen varios trabajos que comparan el efecto de la radioterapia con el de la quimioterapia neoadyuvante seguida de radioterapia, viéndose que no sólo no mejora el pronóstico sino que en algunos casos lo empeora. Esto se debe a la baja tasa de respuestas completas con cisplatino, a la demora en el tratamiento con radioterapia y a que la repoblación celular acelerada que produce la quimioterapia provoca más recidivas locales (Potish RA. et al, 1993).

La quimioterapia neoadyuvante pre cirugía o radioterapia reduce el tamaño tumoral. Varios estudios en el pasado demostraron aumentar el tiempo libre de enfermedad, pero no la supervivencia global, esto parece ser debido a pautas de quimioterapia cada 3 semanas. En un estudio de Singh en 2013 se demuestra que con regímenes de paclitaxel-carboplatino semanal, se disminuye el tamaño tumoral haciendo el tratamiento posterior más efectivo, sin embargo el inconveniente sería el retraso del tratamiento en las pacientes que no responden. Actualmente hay en marcha un ensayo clínico randomizado para evaluar esto. (Singh RB. et al., 2013).

En un estudio retrospectivo de Lee et al (Lee DW. et al., 2013) se comparó la tasa de supervivencia de los pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante con la de los pacientes que habían recibido radioterapia en estadios IIB. Los 192 pacientes se dividieron en 2 grupos, los pacientes en el grupo de quimioterapia neoadyuvante (n=103) se sometieron a una histerectomía radical de tipo III después de la finalización de la quimioterapia neoadyuvante. Los pacientes del otro grupo (n=89) fueron tratados con radioterapia sola o una combinación de quimioterapia y radioterapia. Después

de la quimioterapia neoadyuvante, el nivel de antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC), el tamaño tumoral, la afectación ganglionar linfática y parametrial se redujo significativamente. Sin embargo, el 90,3% de los pacientes que habían recibido quimioterapia neoadyuvante necesitaron terapia adyuvante después de la cirugía radical. La tasa de supervivencia libre de enfermedad no difirió significativamente entre los 2 grupos. Sin embargo, la tasa de supervivencia global fue significativamente menor en el grupo de quimioterapia neoadyuvante para pacientes de 60 años o más ( $p=0,03$ ). Las tasas de supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general para los pacientes con buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante no fueron significativamente más altas que las de los pacientes en el grupo de radioterapia.

Otros regímenes que se han evaluado, son por ejemplo la quimioterapia neoadyuvante transuterina (paclitaxel a través de la arteria uterina) en los adenocarcinoma “bulky” comparado con la intravenosa, seguida de histerectomía radical con resultados prometedores (Tsubamoto H. et al., 2013).

#### **10.3.2.2 Quimioterapia en recurrencias y en enfermedad metastásica**

La quimioterapia constituye una opción terapéutica importante en este grupo de pacientes aunque siempre, con carácter exclusivamente paliativo.

El estándar de tratamiento consiste en cisplatino a dosis de 50mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, aunque algunos estudios demuestran la mayor efectividad de la combinación de Cisplatino/Paclitaxel. La combinación de paclitaxel y cisplatino es útil para el tratamiento de las recidivas de cáncer de cérvix y dos estudios en fase 3 han demostrado que esta combinación es superior al cisplatino

aislado y a otras combinaciones como gemcitabina-cisplatino, vinorelbina-cisplatino o topotecan-cisplatino. (Singh et al., 2013; Leath CA. et al., 2013). Un estudio del grupo japonés de ginecología oncológica comparó recientemente el uso de paclitaxel-carboplatino con paclitaxel-cisplatino en las recidivas, encontrando un mejor perfil de toxicidad en el grupo de carboplatino, con una supervivencia similar. Esto debe ser estudiado en nuevos ensayos clínicos.

Otros agentes activos son el Topotecan, la Ifosfamida y la Vinorelbina, con respuestas que oscilan en torno al 18%. Estos agentes no-platino son considerados tratamiento de elección en aquellas mujeres que han progresado a pesar del tratamiento con platino o en aquellas pacientes, que debido a su pobre estado general o a la presencia de insuficiencia renal severa y/o neurotoxicidad, no son candidatas a recibir tratamiento con platino. La elección de uno u otro de estos agentes deberá individualizarse con cada paciente atendiendo a su perfil de toxicidad y metabolismo (Oncoguía SEGO cáncer cérvix, 2013).

En otras ocasiones, como en aquellos casos que presentan complicaciones derivadas del tumor se puede emplear radioquimioterapia de forma paliativa. Esto se podría aplicar, por ejemplo, en aquellas pacientes que presentan dolor secundario a metástasis óseas o compresión pélvica, sangrado vaginal, metástasis cerebrales, etc.

La mayor supervivencia de pacientes con cáncer de cérvix avanzado y afectación paraaórtica se consigue con radioterapia de campo extendido y quimioterapia concomitante, con una supervivencia a los dos años del 50%.

### 10.3.3. Cirugía

La cirugía no forma parte del tratamiento de rutina del cáncer de cérvix avanzado, no obstante se puede emplear en algunas ocasiones. En caso de enfermedad local persistente o recurrente tras el tratamiento con radioquimioterapia, se podría recurrir a la cirugía (histerectomía radical) (Figura 15).

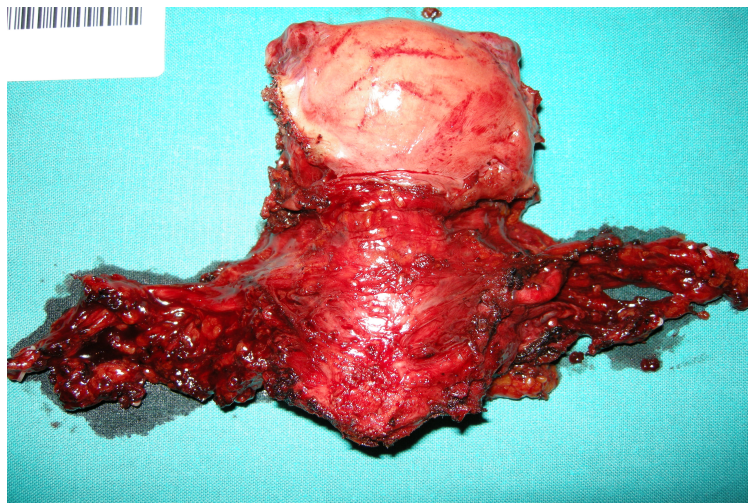


Figura 15: Pieza de histerectomía radical.

Si no existe enfermedad residual, la histerectomía electiva no presenta beneficios y por el contrario eleva la morbilidad (Decker MA. et al., 2004). En los estadios IVA no extendidos a la pared pélvica, sobre todo en aquellos casos de fístulas rectovaginales o vesicovaginales, se podría valorar la exenteración pélvica.

En otras ocasiones es necesaria la cirugía de forma paliativa; por ejemplo en los casos de complicaciones derivadas del tumor como hidronefrosis, obstrucción intestinal, fístulas, etc.

#### **10.4. Pronóstico del cáncer de cérvix avanzado**

La afectación paraaórtica es el factor pronóstico más importante para la supervivencia a largo plazo, por lo que es imprescindible conocerla con exactitud y para ello hemos visto la posibilidad de realizar linfadenectomía paraaórtica o pruebas de imagen, sin embargo existen aún dudas en cuanto al papel terapéutico de la linfadenectomía así como de la importancia de las micrometástasis.

##### **10.4.1. Efecto terapéutico de la linfadenectomía**

El debulky ganglionar ha demostrado tener beneficio terapéutico como se sugirió en un estudio de 266 mujeres con cáncer de cuello uterino que fueron sometidas a linfadenectomía antes de la radioterapia. La resección de los ganglios macroscópicamente involucrados se asoció con una supervivencia global del 50%, un valor comparable al de las mujeres con afectación ganglionar microscópica y significativamente mejor que la de las mujeres con ganglios no resecables (0%) (Cosin JA. et al., 1998). Otras series también sugieren que la resección completa de los ganglios linfáticos pélvicos o paraaórticos mejora el resultado de posteriores tratamientos con radioterapia y quimiorradioterapia (Kim PY. et al., 1998; Marnitz S. et al, 2005).

En cuanto a la resección de ganglios pélvicos en los estadios avanzados, existe una relación inversa entre el tamaño ganglionar y la respuesta a la radioterapia, por tanto algunos autores realizan debulking pélvico en aquellos casos con adenopatías mayores de 2 cm (Cheung TH. et al, 2011). No obstante en una serie de 97 pacientes con cáncer de cérvix avanzado, en las que se realizó debulking pélvico, a los 62 meses de seguimiento medio, se

encontró una menor tasa de recurrencia pélvica, pero no hubo impacto en la supervivencia (Cheung TH. et al., 2011) (Figura 16)

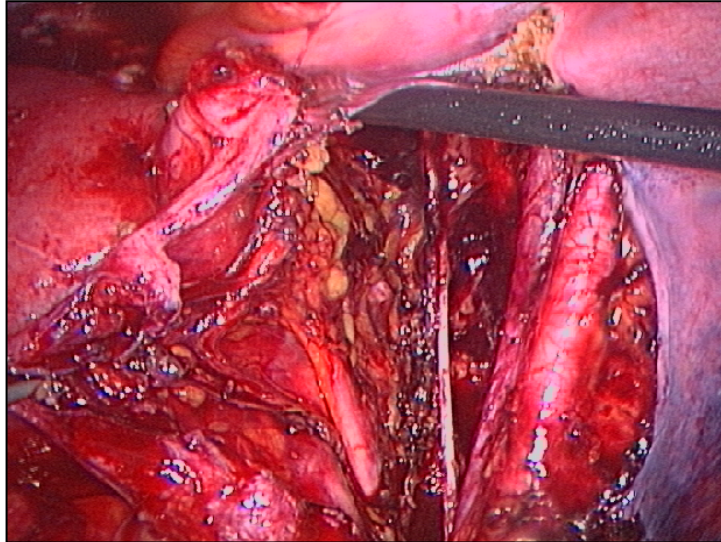


Figura 16: Linfadenectomía pélvica.

La linfadenectomía puede ser además terapéutica al extirpar los ganglios linfáticos con micrometástasis, en torno a 8,3% de los casos. Estas metástasis sólo son perceptibles con ultraestadificación mediante la medición de secciones en serie y mediante inmunohistoquímica, pero su papel en la clínica es incierto (Zanvettor PH. et al., 2011).

#### **10.4.2. Micrometástasis**

La definición de micrometástasis consiste en la presencia de un foco de células epiteliales malignas de 0,2mm a 2mm y mientras que las células tumorales aisladas se definen como una única célula tumoral o un grupo de menos de 0,2mm.

La tasa de micrometástasis a nivel pélvico en el cáncer de cérvix avanzado

oscila entre un 20-47,4% y se asocian con factores de peor pronóstico como la invasión linfovascular, tumores peor diferenciados y de mayor tamaño; por lo que el riesgo de recurrencia de estas pacientes es mayor y se debe considerar el tratamiento adyuvante.

En cuanto a las micrometástasis paraaórticas existen en la actualidad muchas dudas respecto a su papel. Varios estudios han demostrado un aumento significativo de la supervivencia al realizar la estadificación quirúrgica previo a la quimiorradioterapia, por lo que la resección completa tanto de macrometástasis como de micrometástasis mejora la supervivencia. Ésta también aumenta en pacientes a las que se les resecan más de 5 adenopatías paraaórticas afectas en comparación con aquellas pacientes en las que se resecan menos de 5 y por último también se ha visto una mayor supervivencia en pacientes que reciben irradiación paraaórtica profiláctica independientemente de tener afectación paraaórtica negativa o no estudiada.

En cuanto a la necesidad de tratamiento adyuvante en caso de micrometástasis aún no hay datos que lo justifiquen (Martínez A. et al, 2010).

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---



# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## 1. Hipótesis

En el carcinoma de cérvix uterino en estadio avanzado, la linfadenectomía paraaórtica es superior a las técnicas de imagen para evaluar la afectación ganglionar a ese nivel y adecuar los campos de radiación. La linfadenectomía paraaórtica con estudio histológico de los ganglios permite, por tanto, conocer con mayor precisión el estado ganglionar y ofrecer un tratamiento más adecuado a las pacientes, lo que podría influir en la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad.

## 2. Objetivos

Objetivo principal: Comparar las tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, así como las complicaciones de las pacientes estudiadas mediante linfadenectomía laparoscópica respecto a las estadificadas con pruebas de imagen.

Objetivos secundarios:

- Comparar las diferencias en cuanto a la estadificación al utilizar la clasificación de la FIGO frente al pTNM.
- Analizar la precisión de las distintas pruebas de imagen para la evaluación del área ganglionar para-aórtica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

## MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio retrospectivo de las pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix en estadio avanzado en la unidad de ginecología oncológica del Hospital Universitario la Paz desde Enero de 2005 a Diciembre de 2012. Se obtuvieron los datos mediante la revisión de las historias clínicas tras la aprobación del comité ético del hospital.

Para la estadificación del cáncer de cérvix avanzado se usó la clasificación de la FIGO (FIGO Committee on Gynecologic Oncology, 2009). Se incluyeron los estadios IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB y IVA de la FIGO.

Las variables analizadas fueron: edad, índice de masa corporal (IMC), estado hormonal, modo de presentación, hábito tabáquico, VPH, estadio FIGO, estadio TNM, estudio anatomopatológico, hallazgos en la exploración física, estudio de extensión mediante TC, RM, PET, ecografía, citología de orina y rectoscopia, cirugía: tipo, vía, días de ingreso, tiempo quirúrgico y complicaciones, radioterapia: modalidad y dosis, quimioterapia: modalidad y dosis, complicaciones del tratamiento, remisión, persistencia, recidiva (lugar y tiempo), tratamiento de persistencia o recidiva, tiempo libre de enfermedad y supervivencia

En cuanto a las técnicas quirúrgicas realizadas, en los últimos años se realiza linfadenectomía paraaórtica de rutina para la valoración de la enfermedad ganglionar a este nivel, en todos los cáncer de cervix avanzados (IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB y IVA de la FIGO). La *linfadenectomía paraaórtica* consistió en la exéresis del tejido linfático desde la arteria iliaca común hasta los vasos

renales, incluyendo el tejido ganglionar sobre la vena cava inferior, interaorto-cava, preaórtico y paraaórtico izquierdo hasta el uréter izquierdo.

El acceso al área paraaórtica se realizó por vía laparotómica o laparoscópica, y dentro de ésta última con acceso extraperitoneal o transperitoneal.

La vía *laparoscópica extraperitoneal* comienza con la laparoscopia transperitoneal, se introduce un trócar de 10 mm umbilical para explorar la cavidad peritoneal y posteriormente se desarrolla mediante una incisión en fosa iliaca izquierda, donde tras la disección digital del espacio retroperitoneal se introduce un trócar de Hasson y dos trócares adicionales en la línea axilar media en el espacio retroperitoneal. (uno de 5mm por encima de la cresta ilíaca y un trócar de 10 mm subcostal). El uréter izquierdo se identifica en la superficie anterior del músculo psoas y se retrae con el peritoneo. La disección continúa medialmente y cranealmente hasta la identificación de la arteria iliaca común izquierda, la aorta, la arteria mesentérica inferior y la vena renal izquierda

En el caso del acceso *laparoscópica transperitoneal*, se utilizan cinco trócares (un trocar de 10 mm umbilical, dos trocares de 5 mm en fosa iliaca derecha e izquierda, otro trócar de 5mm en flanco izquierdo y un trócar de 10 mm en la línea media suprapúbico). En primer lugar se debe explorar la cavidad abdominal. El peritoneo posterior se abre por encima del punto donde el uréter derecho cruza los vasos ilíacos en el origen de la bifurcación iliaca; posteriormente se realiza la disección de los ganglios linfáticos a lo largo de los vasos ilíacos comunes hasta la superficie anterior de la aorta

En un caso se optó por la realización una *laparotomía* media xifopubiana por la presencia de un adenocarcinoma de colon concomitante.

Se realizó *linfadenectomía pélvica (con/sin biopsia selectiva del ganglio centinela previa)* en los casos de estadios precoces de la FIGO que finalmente correspondieron con avanzados por afectación ganglionar pélvica y se continuo con linfadenectomía paraaórtica o en casos de debulking ganglionar pélvico (adenopatías en pruebas de imagen > de 2cm). En los casos en los que ésta se realizó, se llevo a cabo por vía laparoscópica y los límites fueron la arteria iliaca común hasta la vena circunfleja, incluyendo la fosa obturatriz, y lateralmente desde la porción media del músculo psoas hasta el uréter.

Por último a una paciente se le realizó una *histerectomía radical* como tratamiento de una recidiva local, y se realizo una histerectomía tipo C1 de la clasificación de Querleu-Morrow.

Clasificación de Querleu-Morrow (Oncoguia cervix 2013, SEGO):

**Tipo A:** Reseccioón mínima del ligamento cardinal. Resección medial al uréter sin movilización de éste de su lecho. No resección de úterosacro ni pilar vesical.

**Tipo B1:** Resección a nivel del túnel del uréter. Movilización lateral del uréter y resección a nivel de su lecho. Resección parcial de pilar vesical y útero- sacro.

**Tipo C:** Sección del ligamento cardinal hasta el sistema vascular de ilíaca interna. Movilización completa del uréter y sección del ligamento cardinal, pilar vesical y úterosacro, con 20 mm de vagina (con el tejido paracólpico correspondiente). Se divide en **C1** con preservación nerviosa o **C2** sin preservación nerviosa

**Tipo D** Cirugías de exenteración pelviana, **D1:** Exéresis total del tejido paracervical

Para valorar el tratamiento, los criterios de remisión, persistencia y recidiva los definimos como: *Remisión:* desaparición de la lesión con el tratamiento; *Persistencia:* la paciente sigue con actividad tumoral activa a pesar del tratamiento con radioquimioterapia; *Recidiva:* reaparición de enfermedad a local o a distancia después de una remisión completa, o a partir de 6 meses.

#### *Criterios de inclusión y exclusión del estudio*

Se incluyeron en el estudio todos los cáncer de cérvix avanzados, estadios IB2, IIA2, IIB, IIIA, IIIB y IVA de la FIGO, diagnosticados, tratados y seguidos desde Enero de 2005 a Diciembre de 2012 en el Hospital Universitario La Paz. Fueron excluidos los estadios precoces de la FIGO.

#### *Análisis estadístico*

Para el análisis de los datos se describieron las variables cualitativas con el número absoluto y porcentaje, y las cuantitativas con la media y desviación estándar. Para el contraste de hipótesis entre grupos de variables cuantitativas se usaron la T de Student y el test de ANOVA; mientras que para variables cualitativas se usó el test de Chi cuadrado. Se fijó el error alfa en el 5%.

## RESULTADOS

---

## RESULTADOS:

### 1. Estadística descriptiva

De 194 pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix entre enero de 2005 y diciembre de 2012, 74 casos (38,1%) correspondieron con estadios avanzados de la FIGO (Figura 17).

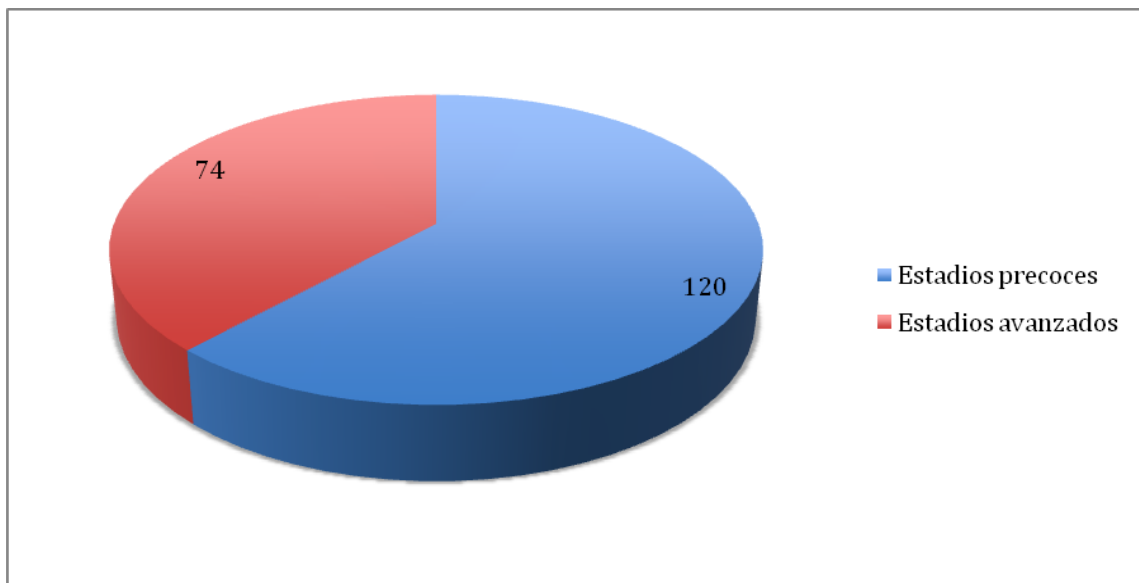


Figura 17: número de pacientes según estadio FIGO

La extensión ganglionar paraaórtica de las 74 pacientes fue evaluada mediante técnicas de imagen. En 31 pacientes (41,9%) se realizó sólo evaluación mediante pruebas de imagen, ya que la linfadenectomía paraaórtica de rutina se comenzó a realizar en el 2008 y en las 43 restantes (58,1%) además se les realizó una linfadenectomía paraaórtica de estadificación.

Además se realizó linfadenectomía pélvica en 17 casos.



Las características basales de estos dos grupos fueron (Tabla 12):

Características	Grupo Imagen (n=31)	Grupo Cirugía (n=43)	p-value
Edad (años)	60,1±15,1	48,4±9,5	<0,001
IMC (Kg./m <sup>2</sup> )	27,2±5,4	28,5±4,4	0,496
Menopausia Pre- Peri- Post-	5 (16,1%) 1 (3,2%) 25 (80,6%)	25 (58,1%) 6 (4,7%) 16 (37,2%)	0.001

Tabla 12: Edad, IMC y estado hormonal en ambos grupos.

Respecto al hábito tabáquico no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (p= 0,765) (Figura 18):

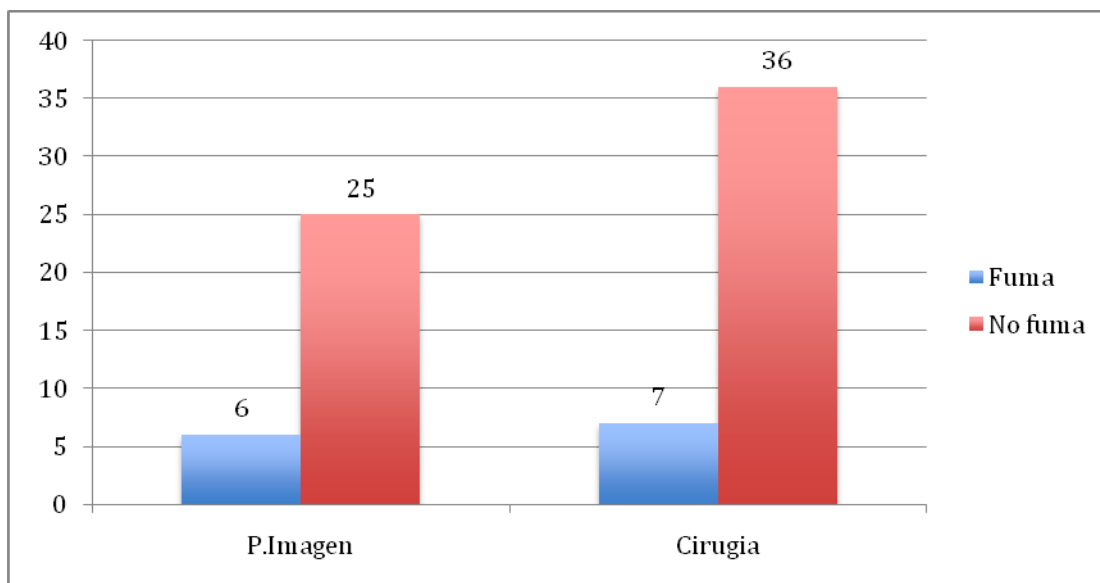


Figura 18: Hábito tabáquico

Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto al modo de presentación (p=0,495), así vemos que el modo de presentación más frecuente fue la metrorragia (79%), seguido de la coitorragia (12%) y en otros casos se presentó con dolor (4%) o mediante el cribado citológico (4%) (Figura 19)

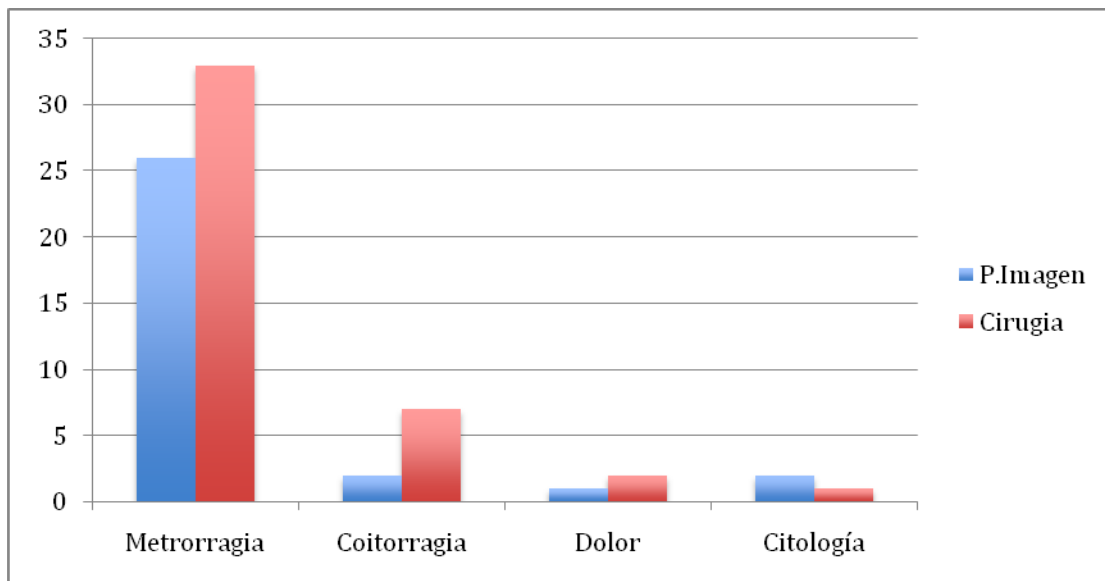


Figura 19: Modo de presentación.

## 2. Estudio preoperatorio

En cuanto al estudio preoperatorio en los dos grupos de intervención (Linfadenectomía paraaórtica: SI/NO) se analizó la exploración clínica y las diferentes pruebas de imagen:

### 2.1. Exploración

#### 2.1.1. Tamaño en la exploración

En el grupo en el que no se realizó cirugía el tamaño medio fue de  $39,1 \pm 10,9$  mm mientras que en el grupo de linfadenectomía paraaórtica fue de  $45,8 \pm 11,9$  mm ( $p=0,051$ ) por lo que vemos una diferencia de 6,7mm, siendo mayor en el grupo de linfadenectomía paraaórtica (LPA).

#### 2.1.2. Parametrios

Con respecto a la exploración parametrial sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos ( $p=0,010$ ) (Figura 20):

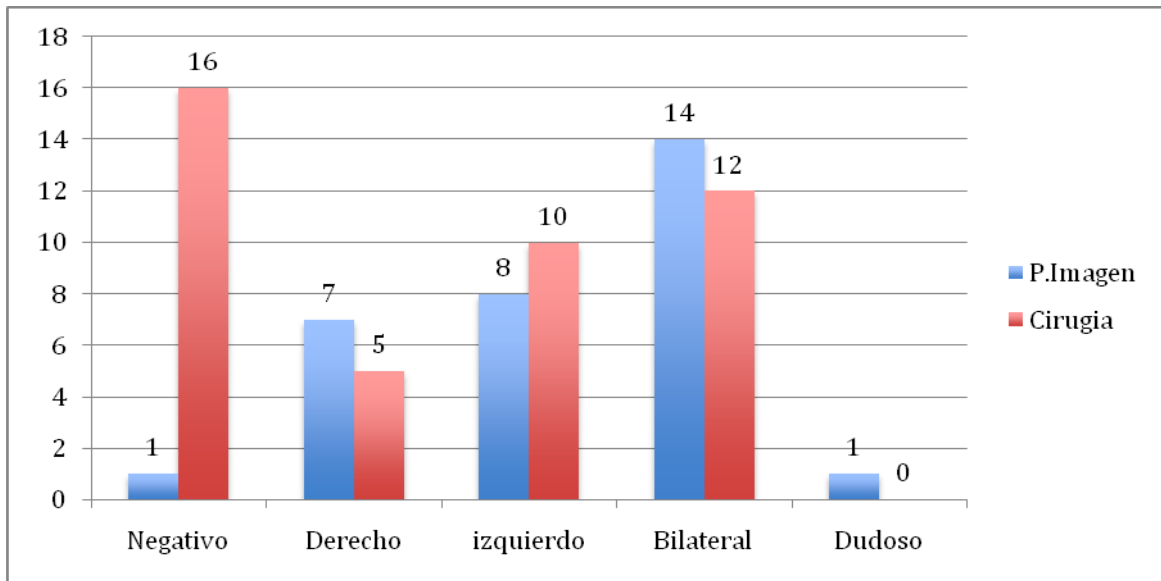


Figura 20: Afectación parametrial.

En el gráfico se ve claramente como la exploración parametrial negativa en el grupo de cirugía es mucho más frecuente, exactamente 37,2% vs. 3,2%; ( $p=0,01$ ).

### 2.1.3. Vagina

Sin embargo con respecto a la exploración vaginal no se encontraron diferencias ( $p=0,644$ ), ya que en ambos grupos lo más frecuente fue encontrar o bien afectación del 1/3 superior de la vagina (26/20 casos) o no afectación de ésta (16/10 casos), siendo menos frecuente la afectación vaginal hasta 1/3 inferior (1 solo caso en el grupo de linfadenectomía) (Figura 21):

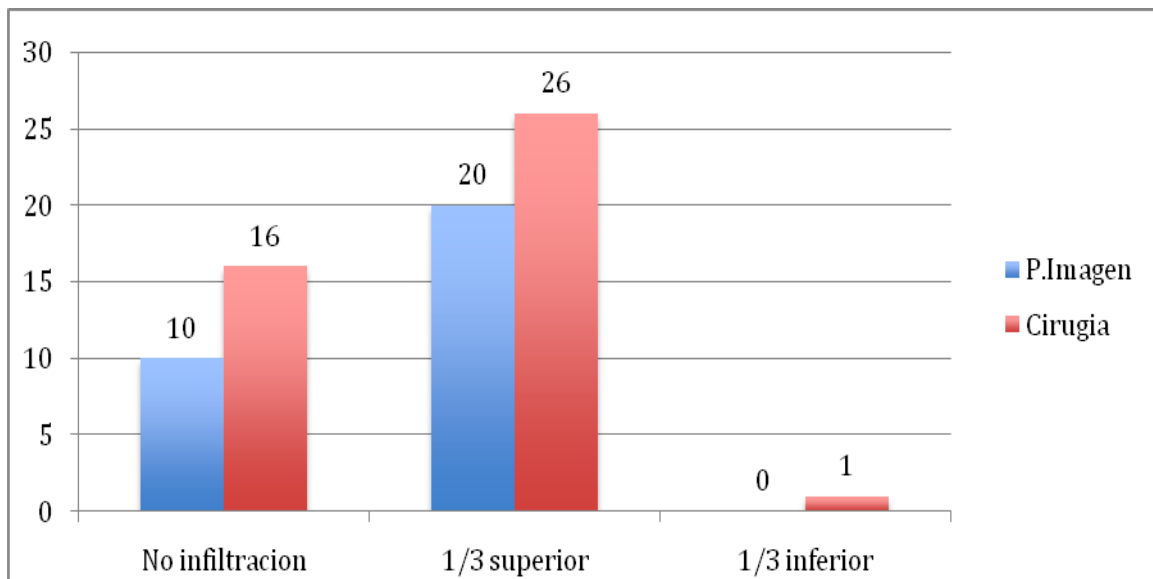


Figura 21: Afectación vaginal en ambos grupos.

## 2.2. Pruebas de imagen

### 2.2.1. Tomografía Computarizada (TC)

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los tamaños tumorales de los dos grupos medidos por TC,  $58,4 \pm 28,2$  vs.  $51,7 \pm 14,4$  en el grupo de pruebas de imagen y cirugía respectivamente ( $p=0,551$ ).

Del total de pacientes incluidas en el estudio se realizó TC abdomino-pélvico a 52 (70,3%), de éstas 18 (34,6%) presentaban patología ganglionar pélvica y 10 (19,2%) patología paraaórtica.

Al analizar la positividad ganglionar de el TC por grupos, vemos que no existieron diferencias en los datos encontrados para afectación pélvica ( $p=0,390$ ), ni para la afectación paraaórtica ( $p=0,290$ ).

Los porcentajes exactos vienen reflejados en las dos siguientes tablas (Figuras 22 y 23):

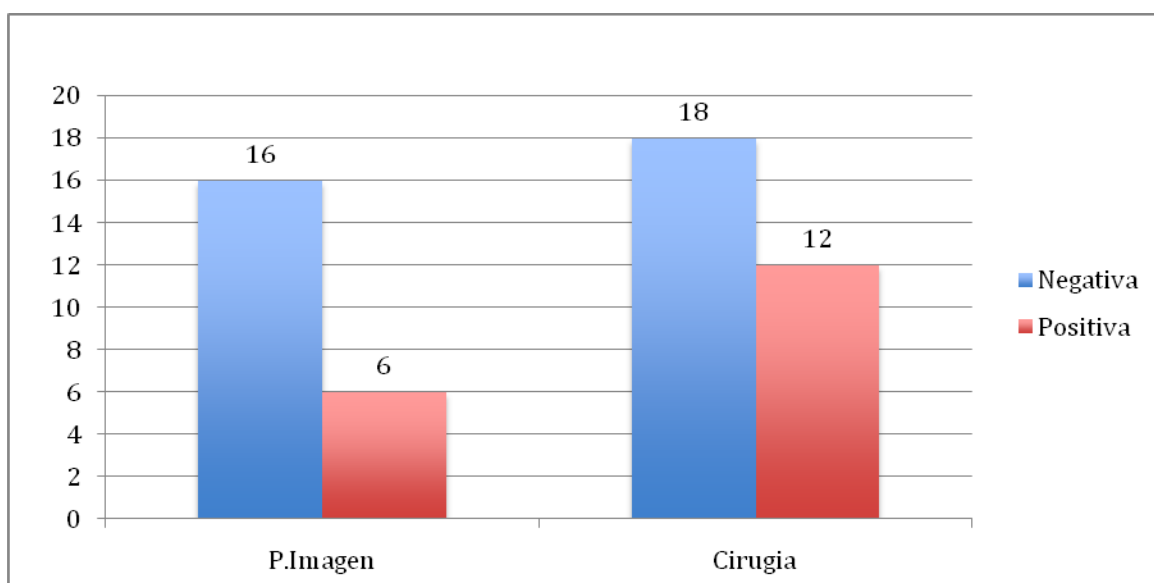


Figura 22: Afectación ganglionar pélvica TC.

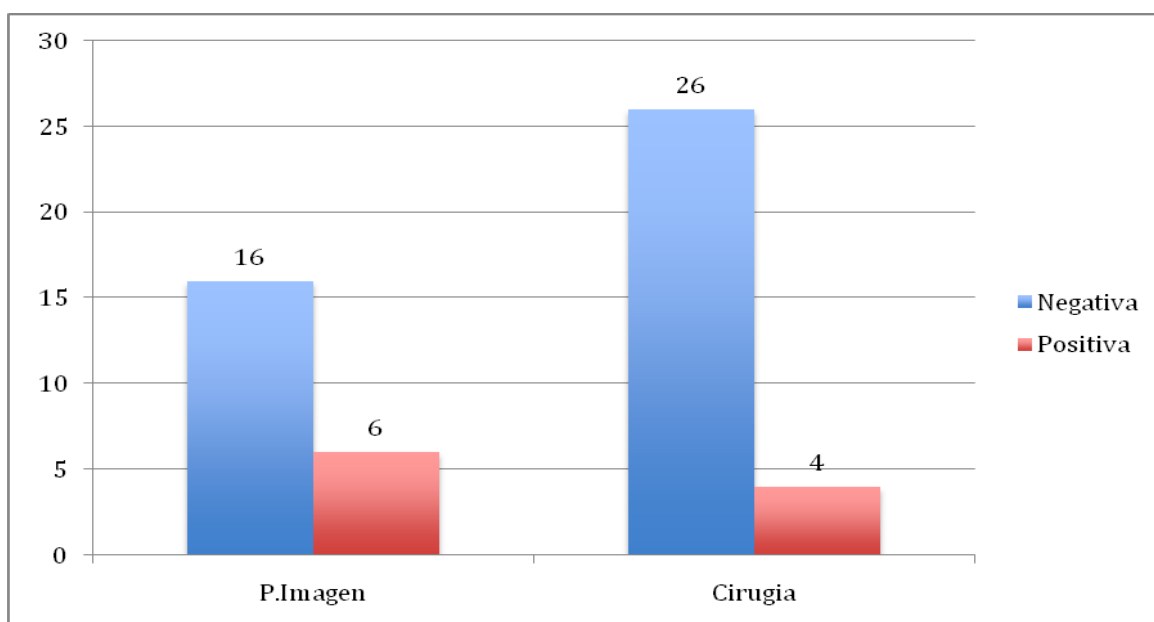


Figura 23: Afectación ganglionar paraaórtica TC.

De los resultados positivos de la afectación ganglionar pélvica y paraaórtica en el TC, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medias de tamaños de esos ganglios positivos (Tabla 13)

Tamaño Ganglio TC	Grupo Imagen	Grupo Cirugía	p-value
Área Pélvica	20,2±11,9 mm	21,3±10,1 mm	0,830
Área Para-aórtica	6,3±8,0 mm	5,8±8,6 mm	0,892

Tabla 13: Diferencias en el tamaño ganglionar (TC) en ambos grupos.

Cabe mencionar que el tamaño de los ganglios pélvicos, fue de media 3 veces superior al de los ganglios paraaórticos.

El estudio ganglionar por TC objetivó afectación paraaórtica aislada en 3 casos (4,1%). Si desglosamos el resto de pruebas de imagen o los datos de la cirugía en estas pacientes, vemos como en la primera paciente el tamaño de la adenopatía paraaórtica en el TC era de 10mm y no se realizó RM ni linfadenectomía. En el segundo caso la RM no mostraba afectación paraaórtica pero si pélvica, y sólo se realizó linfadenectomía paraaórtica que resultó positiva, por lo que la afectación paraaórtica del TC corresponde con un verdadero positivo, sin embargo no tenemos datos histológicos de la afectación pélvica. En el tercer caso por el contrario sólo se realizó linfadenectomía pélvica siendo ésta positiva (no se realizó linfadenectomía paraaórtica por una complicación vascular durante la cirugía). (Tabla 14):

	TC pélvico (mm)	TC paraaórtico (mm)	RM pélvica (mm)	RM paraaórtica (mm)	PET	Anatomía Patológica (mm)
<b>Caso 1</b>	Negativo	10	12	Negativa	No realizado	No LPA
<b>Caso 2</b>	Negativo	20	20	Negativa	No realizado	Paraaórtica positiva
<b>Caso 3</b>	Negativo	18	14	23	No realizado	Pélvica 18 No paraaórtica

Tabla 14: Afectación paraaórtica aislada en TC.

De las 18 pacientes con afectación pélvica en el TC 6 tenían además afectación paraaórtica (33% de afectación conjunta, 66% afectación pélvica aislada).

### 2.2.2. Resonancia magnética

De los 74 pacientes incluidas en el estudio, a 55 pacientes (74,3%) se les realizó resonancia magnética abdomino-pélvica. Los datos de afectación por grupos se exponen a continuación.

Con respecto a los datos de afectación parametrial según el grupo de estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas (Figura 24):

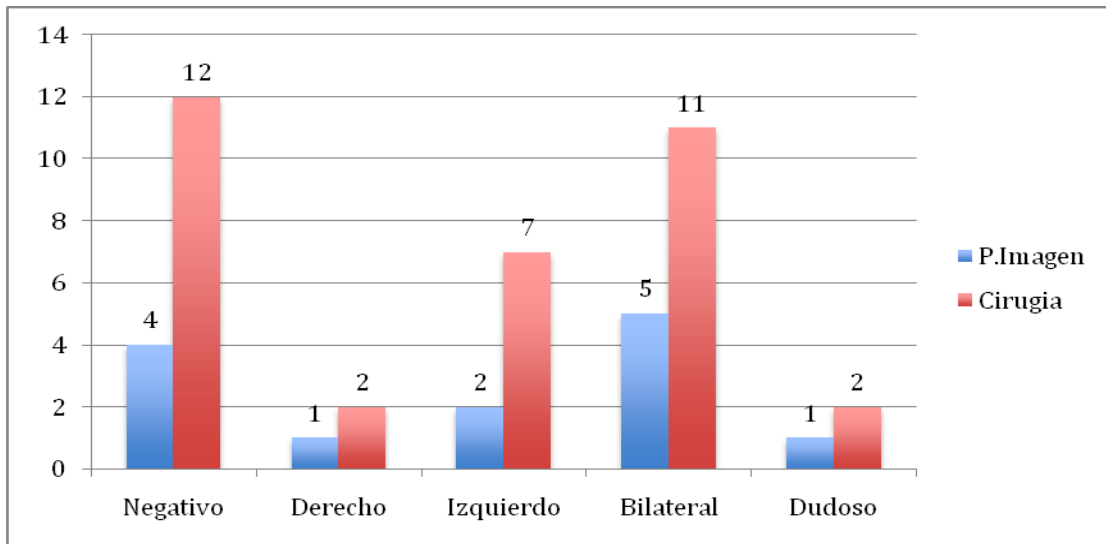


Figura 24: Afectación parametrial en ambos grupos ( $p = 0,983$ )

Con respecto a la afectación ganglionar, tanto pélvica como paraaórtica, tampoco encontramos diferencias en ambos grupos (Figura 25 y 26):

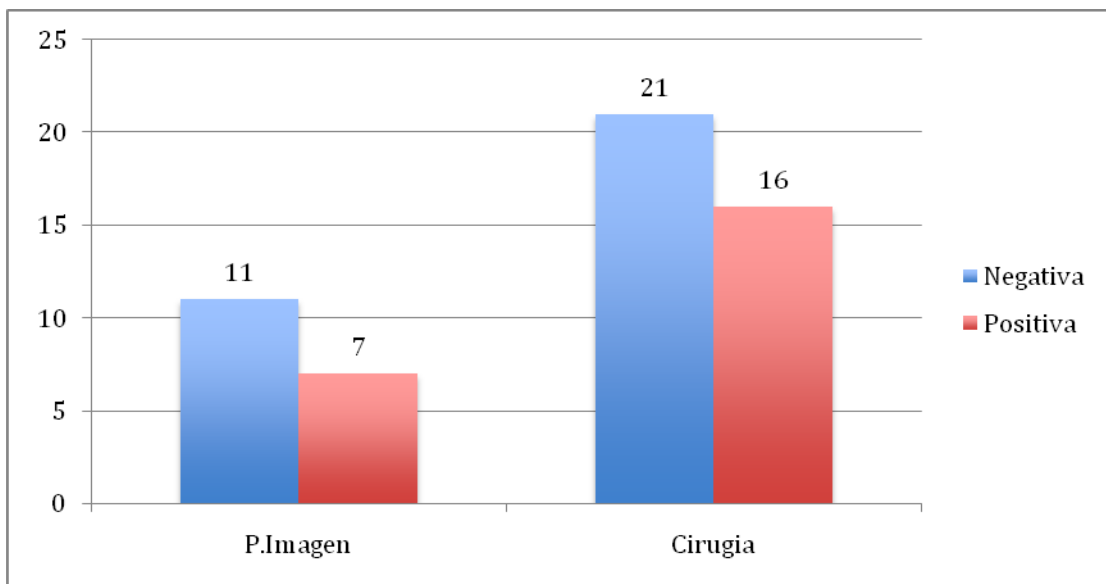


Figura 25: Afectación ganglionar pélvica RM ( $p = 0,759$ )



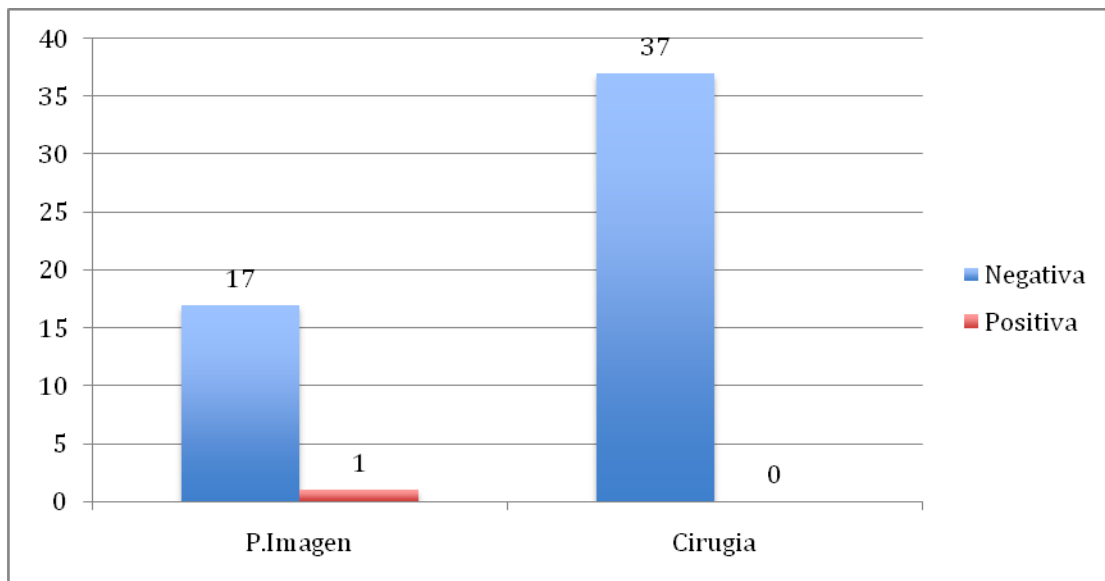


Figura 26: Afectación ganglionar paraaórtica RM ( $p=0,327$ )

Tan sólo 1 de los estudios de RM mostró afectación paraaórtica, el tamaño del mayor ganglio fue de 23mm. En este caso la RM también mostró afectación pélvica de 14mm. La afectación paraaórtica coincidió con el TC en el área paraaórtica (mayor adenopatía de 18mm) pero no con el área pélvica en la que el TC era negativo, aunque se trató de un falso positivo de el TC ya que la linfadenectomía pélvica resultó positiva (8 ganglios positivos, el mayor de 18mm y no se pudo completar la linfadenectomía paraaórtica por una complicación vascular durante la cirugía).

Comparamos de nuevo entre los 2 grupos de estudio los tamaños de los ganglios pélvicos (paraaórtico no porque sólo hubo un caso positivo) y los tamaños medios de la tumoraciones cervicales, obteniendo los siguientes resultados (Tabla 15):

	Grupo Imagen	Grupo Cirugía	p-value
<b>Tamaño ganglionar RM área pélvica</b>	18,1±10,0 mm	16,6±6,6 mm	0,657
<b>Tamaño tumoral cérvix</b>	46,3±18,4 mm	53,3±16,4 mm	0,182

Tabla 15: Tamaño adenopatías pélvicas y tumoral en ambos grupos.

### 2.2.3. Estudio PET-TC

Dado que muchos de los estudios PET-TC, sólo indicaban si era positivo o negativo sin dar datos en cuanto al tamaño, solo se ha tenido en cuenta esta característica a la hora del análisis. Encontramos los siguientes datos (Figura 27):

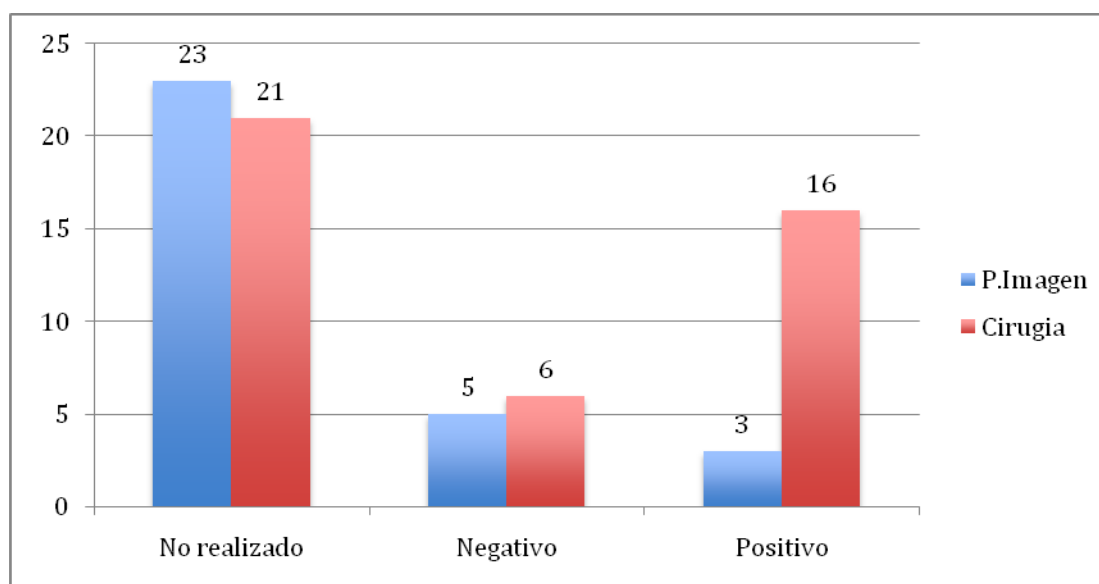


Figura 27: Afectación ganglionar pélvica PET (p=0,026)

De los tres casos del grupo de no cirugía 2 de ellos también eran positivos en el TC y RM y el tercer caso mostraba afectación ganglionar pélvica en el TC aunque no se realizó RM.

Para valorar la exactitud del PET, al tener un grupo con confirmación histológica de la afectación ganglionar podemos comparar, dentro del grupo de linfadenectomía, los hallazgos del PET con los histológicos.

De los 16 casos de PET pélvico positivo solo se realizó cirugía en 3 casos. Respecto al resultado histológico se confirmó la positividad en dos de ellos, pero en uno de los casos se trató de un falso positivo que además presentó afectación paraaórtica confirmada histológicamente. Podemos ver además los resultados de las otras pruebas de imagen en estas 3 pacientes, viendo como solo en una de ellas tanto la RM como el TC habían diagnosticado la afectación pélvica (Tabla 16):

	PET paraaórtico	RM pélvica	RM paraaórtica	TC pélvico	TC paraaórtico	Linf pélvica	Linf paraaórtica
1	-	+	-	+	-	+	-
2	-			-	-	-	+
3	-	-	-			+	+

Tabla 16: Afectación pélvica en los casos de PET pélvico positivo.

Por otro lado de las 14 pacientes con linfadenectomía pélvica positiva, sólo se había realizado PET en tres casos siendo este positivo en dos de ellos y negativo en el otro.

Respecto a la afectación paraaórtica en el PET encontramos (Figura 28):

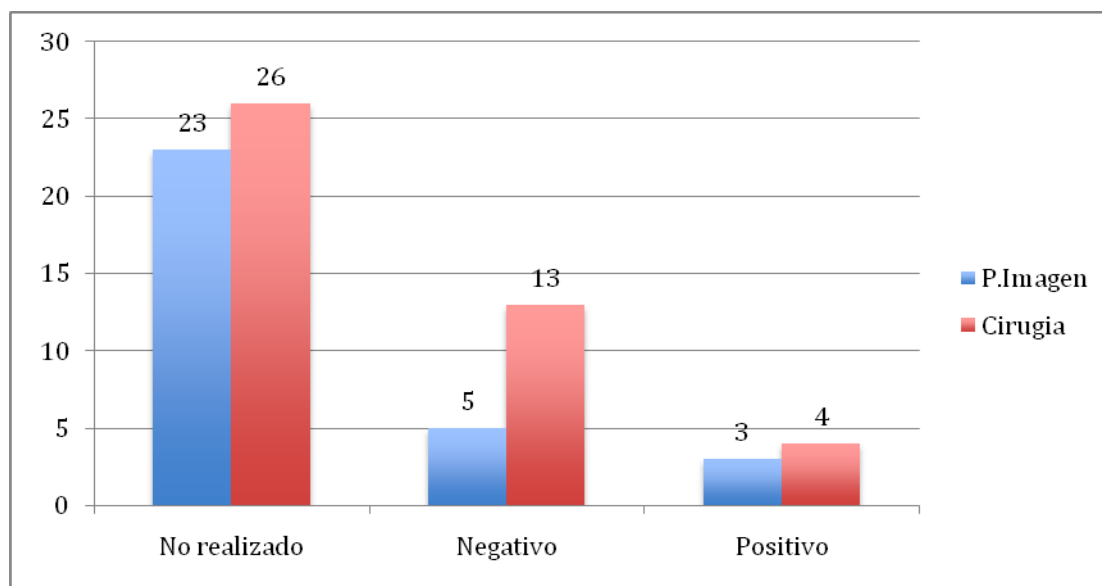


Figura 28: Afectación ganglionar paraaórtica PET (p=0,370)

De los 4 casos en los que se realizó linfadenectomía paraaórtica con PET positivo, ésta fue positiva en tres casos y negativa en uno (Tabla 17).

	PET paraaórtico	RM pélvica	RM paraaórtica	TC pélvico	TC paraaórtico	Linf paraaórtica
1	+	+	-	-	-	+
2	+	-	-			-
3	+			+	+	+
4	+	-	-	+	+	+

Tabla 17: Correlación de PET PA positivo con LPA

Por el contrario de las 17 pacientes con PET negativo al realizar la linfadenectomía (80,95%) la linfadenectomía fue positiva en 11 casos (64,7% de falsos negativos).

Además se realizó PET postquirúrgico para la planificación de la radioterapia en 3 casos encontrando en los tres afectación mediastínica, supraclavicular y axilar. A dos de estas pacientes no se les había realizado PET prequirúrgico, a una de ellas que correspondía con un estadio IIA2 de la FIGO, se le realizó linfadenectomía paraaórtica que fue positiva y a la otra, un IB1 de la FIGO, sólo se le pudo realizar linfadenectomía pélvica por lesión vascular y ésta resultó positiva. Tras la realización de el PET ambas pacientes recibieron solo tratamiento quimioterápico paliativo.

La tercera paciente tenía un PET prequirúrgico con afectación pélvica y paraaórtica positiva y con un incremento de moderada intensidad en fosa supraclavicular izquierda y dudosa mediastínica, y se realizó linfadenectomía paraaórtica que fue positiva. A los 73 días se realizó el PET de planificación de la radioterapia encontrando adenopatías mediastínicas, en hilio pulmonar y en cervix. Se completó tratamiento con radioterapia externa, braquiterapia y quimioterapia pero no hubo remisión de la enfermedad y murió a los 19 meses del fin del tratamiento.

### **3. Estadificación tumoral**

Se estudió la estadificación tumoral en ambos grupos según la clasificación de la FIGO, TNM así como las diferencias entre ambos sistemas de estadificación. El estadio más frecuente de la FIGO en el grupo de pruebas de imagen fue el IIB, mientras que en el grupo de TNM fue el IVB (Figura 29).

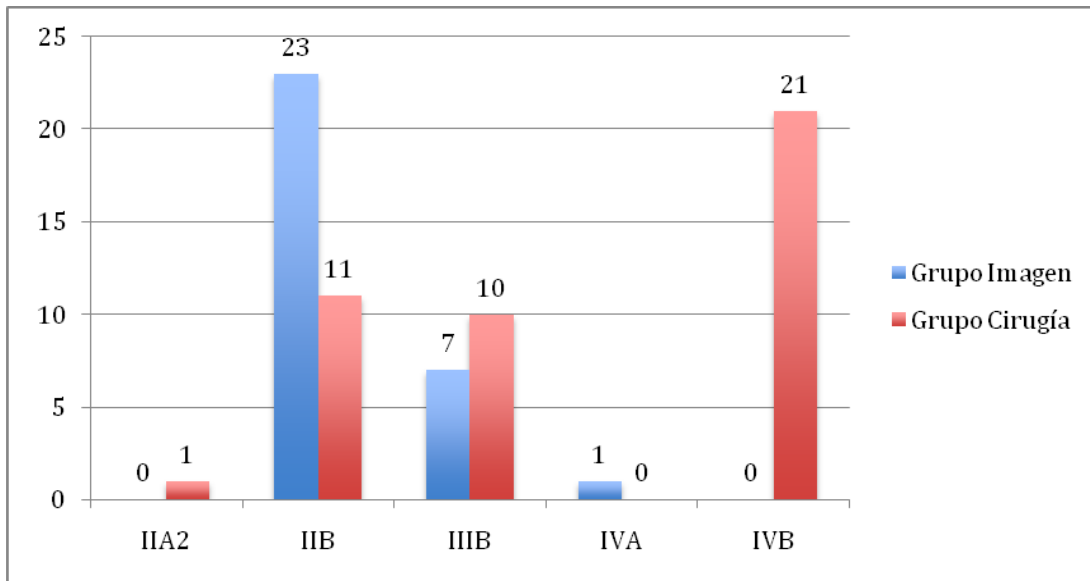


Figura 29: Estadio tumoral FIGO

Al estadificar a las pacientes con la clasificación TNM (grupo linfadenectomía paraaórtica) vemos 1 caso de IIA2, 11 IIB, 10 IIIB y 21 IVB

Hay diferencias significativas ( $p < 0,001$ ) entre ambos grupos en los estadios de la FIGO, en el grupo al que se le realizó linfadenectomía paraaórtica, la mitad de los tumores eran IVB, mientras que en el otro grupo ningún caso lo era.

Al analizar los diferentes estadios observamos que en el grupo de pacientes a las que se estadificó mediante linfadenectomía paraaórtica en 30 (69,7%) de los 43 casos el estadio tumoral aumentó. Más adelante comprobaremos si esto modificó de algún modo el tratamiento. Los cambios fueron específicamente los siguientes (Tabla 18):

TNM FIGO	IA2	IB1	IB2	IIA1	IIA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB
IA2										1
IB1								3		2
IB2								1		1
IIA1								1		
IIA2					1			2		5
IIB						11		2		8
IIIA										1
IIIB								1		3
IVA										
IVB										

Tabla 18: Tabla de contingencia FIGO-TNM

Los cambios entre el preoperatorio y el estadio postoperatorio no fueron significativos ( $p=0,166$ ).

#### 4. Estudio anatomopatológico

Los datos anatomopatológicos estudiados fueron el tipo histológico, el grado de diferenciación tumoral y la afectación ganglionar así como el número de ganglios afectados y su tamaño.

El carcinoma epidermíode fue el subtipo histológico más frecuente y el pobremente diferenciado (G3) el grado de diferenciación más común (Figuras 30 y 31).

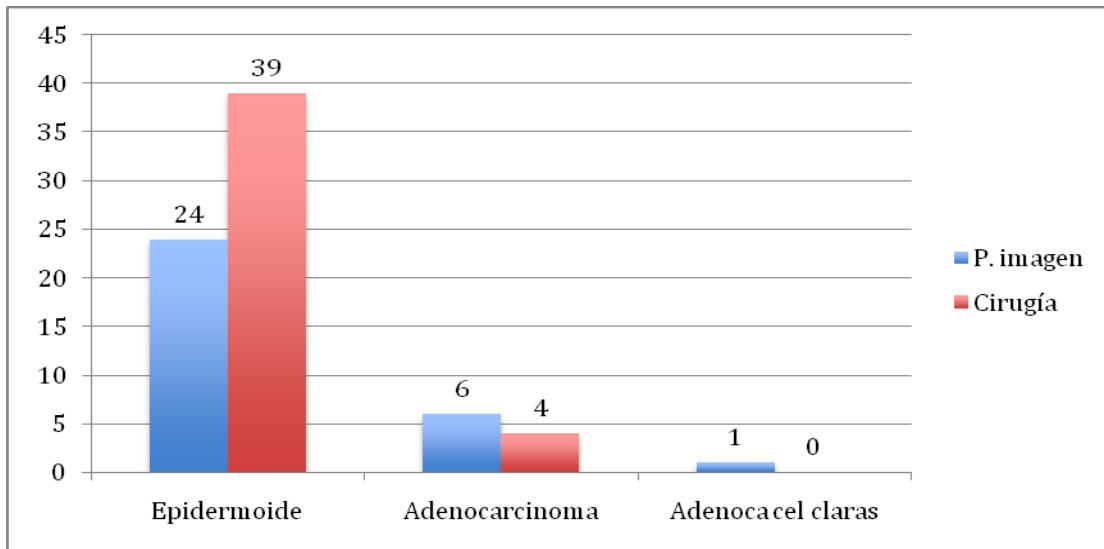


Figura 30: Subtipo histológico

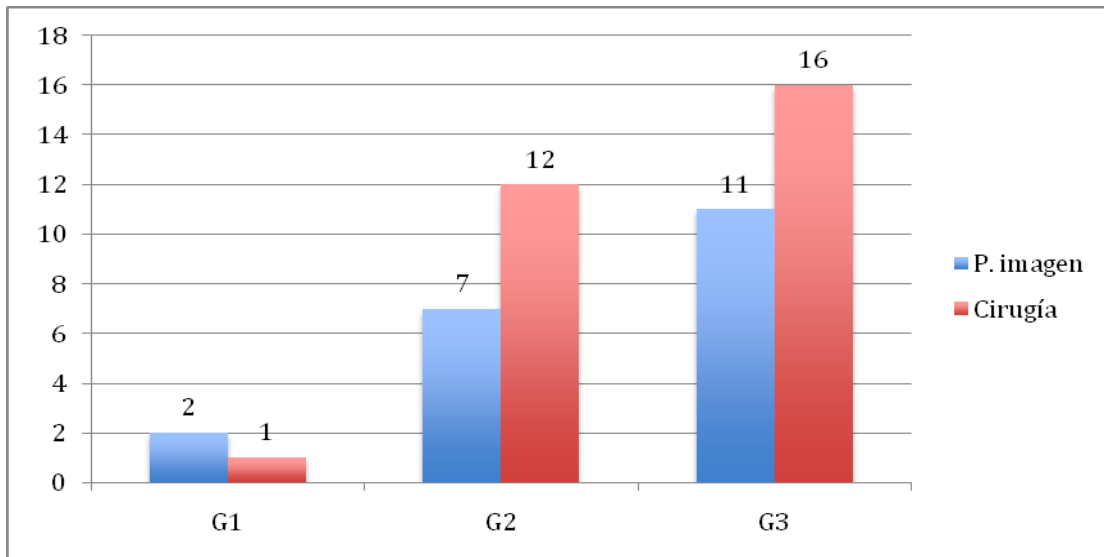


Figura 31: Grado de diferenciación tumoral

De las 43 pacientes a las que se les realizó linfadenectomía paraaórtica encontramos 21 casos con afectación paraaórtica y 22 sin afectación, lo que supone un porcentaje de afectación ganglionar del 48,8% frente a un 51,2% de negatividad (Figura 32):



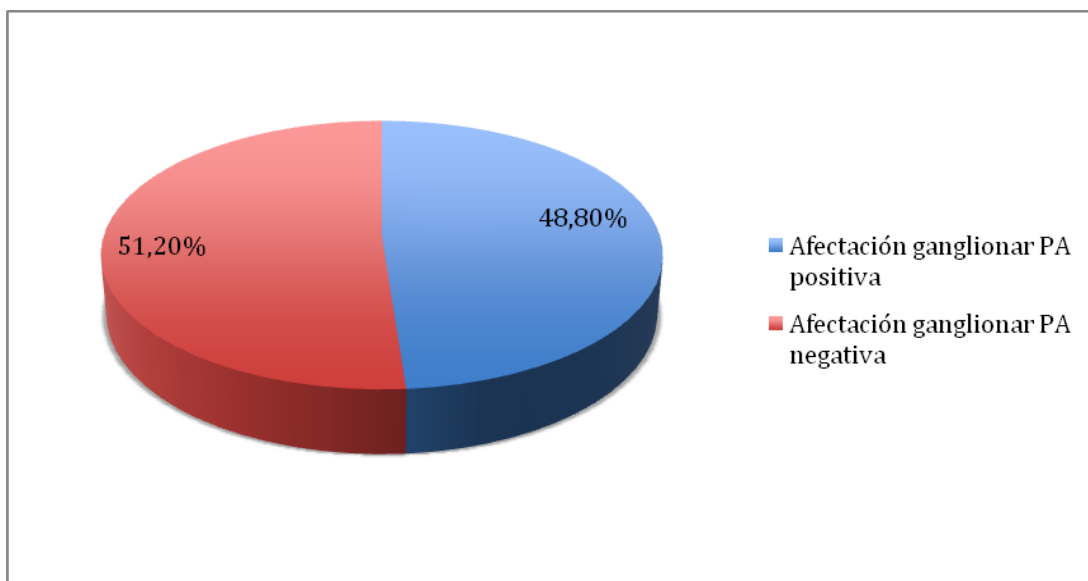


Figura 32: Porcentaje de afectación ganglionar en ambos grupos.

Con respecto al tamaño ganglionar medido en anatomía patológica, por supuesto todos los datos pertenecen al grupo en el que se realizó linfadenectomía de algún tipo, fueron:

- Tamaño medio ganglios pélvicos:  $22,1 \pm 2,9$  mm
- Tamaño medio ganglios paraaórticos:  $22,1 \pm 7,9$  mm

Si los comparamos con las medidas obtenidas en la RMN y el TC (Tabla 19) podemos ver:

	<i><b>Ganglios pélvicos</b></i>	<i><b>Ganglios Paraaórticos</b></i>
<b>AP</b>	$22,1 \pm 2,9$ mm	$22,1 \pm 7,9$ mm
<b>TC</b>	20,75mm	6,05mm
<b>RM</b>	17,35mm	No valorable

Tabla 19: Tamaño de las adenopatías según el estudio histológico, el TC y la RMN.

Al analizar otros parámetros respecto a las adenopatías paraaórticas encontramos (Tabla 20):

<b>Ganglios extraídos (media)</b>	<b>16,8±2,97</b>
<b>Porcentaje de ganglios positivos (mediana)</b>	17,06% (rango de 4-92%)
<b>Ganglios positivos (mediana)</b>	2,5 (rango 1-25)

Tabla 20: Media de ganglios extraídos, porcentaje de afectados y mediana de positivos.

## 5. Concordancia entre las pruebas de imagen y la anatomía patológica

Para comprobar la concordancia de las pruebas de imagen, analizamos en que casos alguna prueba (TC, RM o PET) detectó algún ganglio positivo y cuando se observaron en la anatomía patológica ganglios positivos. Solo se puede analizar para este propósito el grupo de pacientes a las que se les realizó linfadenectomía paraaórtica; en la linfadenectomía pélvica, como sólo se realizó en casos de ganglios bulky o de sospecha, no se puede valorar estos datos.

Al observar la concordancia entre la afectación ganglionar histológica y clínica, vemos que en solo una 1 paciente de 43 las pruebas de imagen detectaron afectación ganglionar siendo la linfadenectomía negativa (1 falsos positivo), sin embargo lo más importante es que en 14 pacientes de las 43 (32,5%) las pruebas de imagen fueron negativas y la linfadenectomía fue positiva (14 falsos negativos). Esto supone que en el caso de la linfadenectomía paraaórtica, las pruebas de imagen infraestiman el resultado en un tercio de los pacientes ( $p=0,021$ ) (Tabla 21).

	Linfa PA negativa	Linfa PA positiva
P. Imagen negativa	21	14
P. Imagen positiva	1	7

Tabla 21: Concordancia entre afectación ganglionar mediante estudio histológico y pruebas de imagen (p=0,021)

Si tenemos en cuenta solo las 21 linfadenectomías positivas (ganglios positivos en la anatomía patológica) y las comparamos con las pruebas de imagen podemos ver como tanto el tamaño de las adenopatías, como la cantidad de adenopatías afectas del total de ganglios resecados (% de ganglios afectos) influye a la hora de la detección prequirúrgica, así podemos ver como en las pacientes con pruebas de imagen positivas el tamaño y la carga tumoral fue mayor (55% vs 22% y 29,4mm vs 18,5mm) (Figuras 33 y 34):

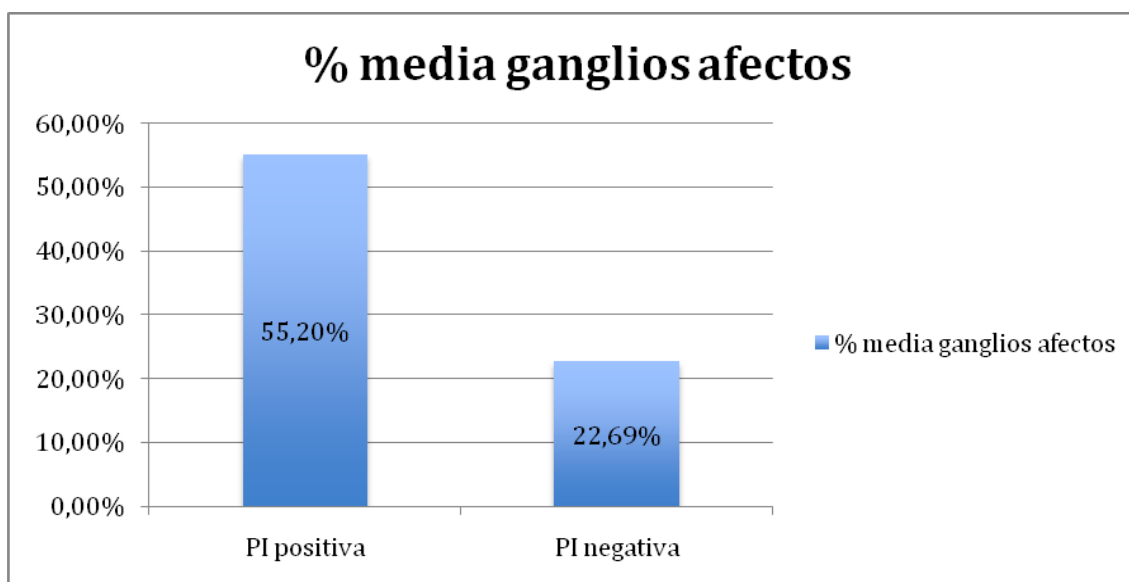


Figura 33: Porcentaje medio de ganglios afectos (p 0,020)

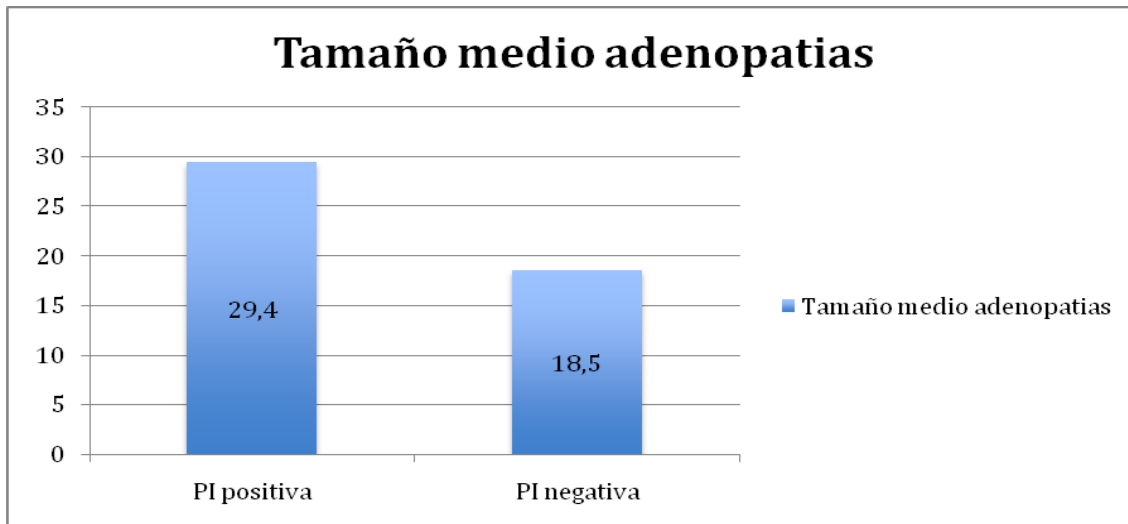


Figura 34: Tamaño medio de adenopatías (p 0,007)

## 6. Datos quirúrgicos

### 6.1. Técnica quirúrgica

De las 43 pacientes del grupo de cirugía, la técnica quirúrgica que se realizó más frecuentemente fue en el 58,1% de los casos la linfadenectomía paraaórtica exclusiva. Se realizó linfadenectomía pélvica en algunos casos, sobre todo en estadios iniciales o en casos en los que se realizó ganglio centinela (Figura 35).

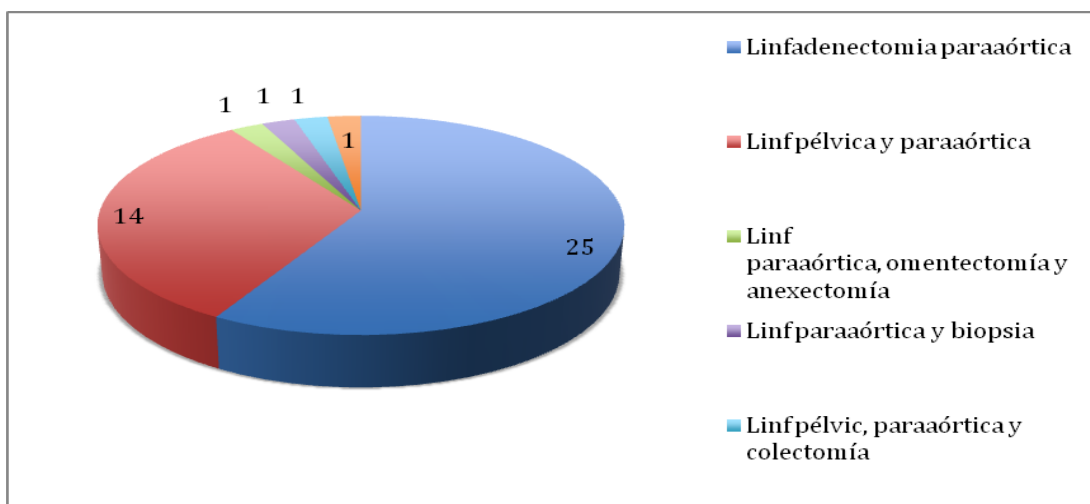


Figura 35: Técnicas quirúrgicas.

## 6.2.Vía de acceso

En cuanto a la vía empleada para la cirugía podemos ver como la vía más frecuente fue la extraperitoneal (55,8%) y la baja tasa de conversión a laparotomía, sólo un caso en laparoscopia transperitoneal y otro en extraperitoneal (4,6%) (Figura 39). El caso de conversión de extraperitoneal a laparotomía correspondió con una lesión vascular, mientras que la conversión de transperitoneal a laparotomía fue motivada por la obesidad de la paciente. En un caso la paciente presentaba un cáncer de colon concomitante por lo que se realizó laparotomía.

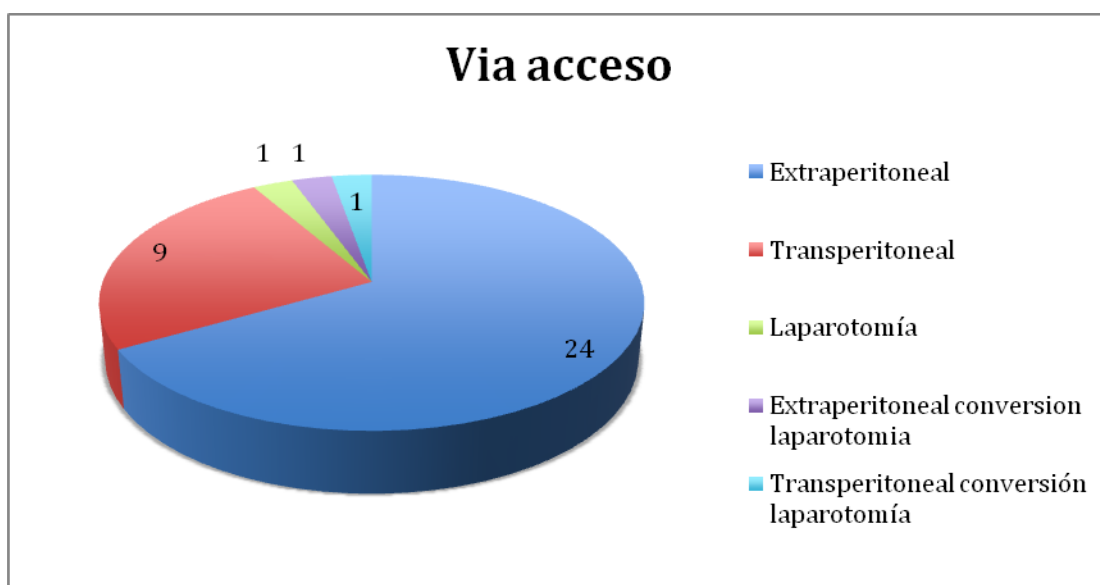


Figura 36: Vía acceso quirúrgico.

## 6.3. Tiempo quirúrgico y días de ingreso

El tiempo quirúrgico medio fue  $171:1 \pm 49:4$  minutos y en cuanto a los días de ingreso la media fue de  $5,4 \pm 3,2$  días.

#### 6.4. Complicaciones

De las 43 pacientes a las que se les realizó linfadenectomía paraaórtica en 29 (67,4%) de ellas no se observó ninguna complicación. En las 14 restantes (32,5%) observamos (Figura 37):

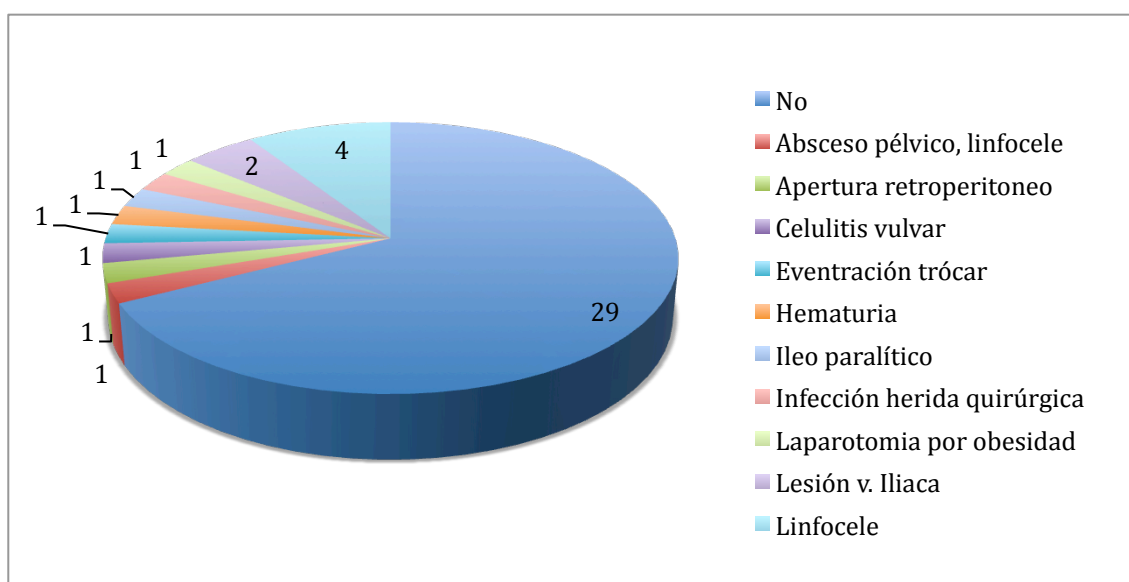


Figura 37: Complicaciones quirúrgicas.

La complicación más frecuente fue el linfocele asintomático en 4 casos (9,2%). Hubo un caso de absceso pélvico (2,3%) que se solucionó con drenaje percutáneo y antibiótico intravenoso.

En 2 casos se produjeron complicaciones vasculares (4,6%), precisando conversión a laparotomía en uno de ellos y transfusión de concentrados de hematíes en ambos (pérdida sanguínea 2800cc y 1500cc).

Se produjo una hernia (2,3%) a través de la incisión del trócar de fosa iliaca izquierda, con la consiguiente necesidad de cirugía posterior para su corrección con malla.

Otra de las complicaciones importantes que se produjo fue una infección de la herida quirúrgica por *Staphylococcus Aureus* y *Pseudomona* que derivó en una sepsis con la muerte de la paciente.

Si consideremos las complicaciones significativas (2 lesiones vasculares, una eventración y una sepsis) que requirieron intervenciones posteriores, mayor estancia hospitalaria y la muerte en uno de los casos, se han producido sólo en 4 de las 43 pacientes lo que supone un 9,3% de complicaciones significativas. Por otra parte 29 de estas pacientes no sufrieron ninguna complicación (67,4%) y 10 (23,5%) sólo sufrieron complicaciones menores que se resolvieron espontáneamente o con tratamiento antibiótico.

## **7. Tratamiento con radioquimioterapia**

### **7.1. Radioterapia externa**

A pesar de los diferentes estadios, no hubo diferencias en los dos grupos en cuanto a realizar o no radioterapia externa, sólo tres pacientes (4,1%) no recibieron radioterapia externa, una de ellas del grupo de pruebas de imagen y las otras dos del grupo de cirugía (Figura 38).

Respecto a las pacientes que no recibieron radioterapia externa en el primer caso se debió a una infección de la herida quirúrgica con sepsis y muerte de la paciente. En los otros dos casos el tratamiento consistió en quimioterapia por afectación mediastínica y supraclavicular en el PET de planificación.

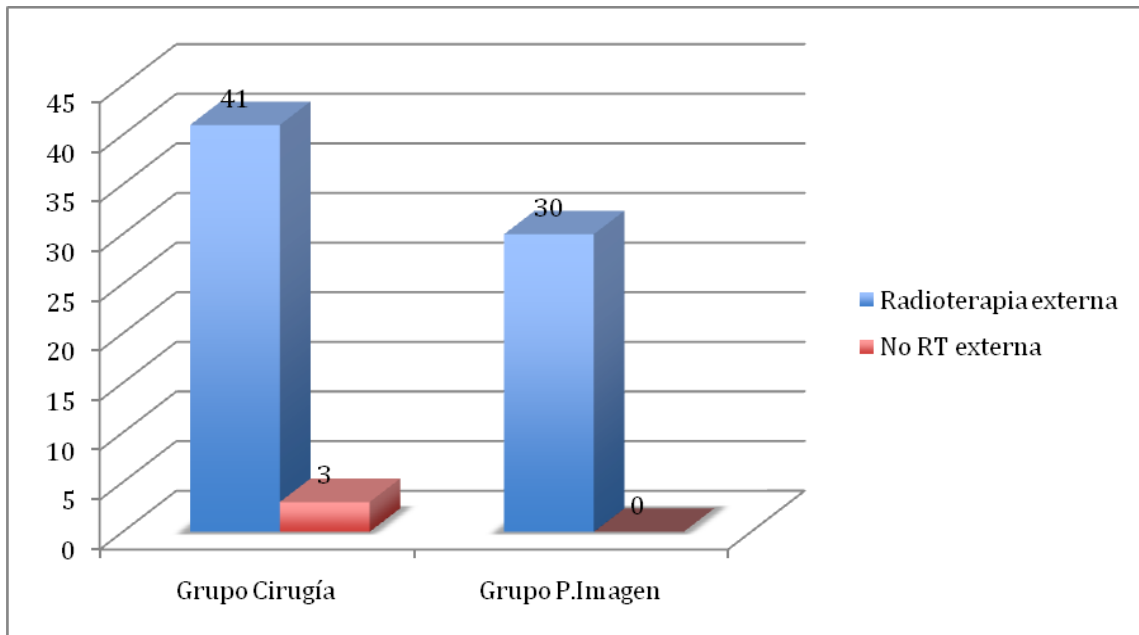


Figura 38: Radioterapia externa en ambos grupos ( $p=0,759$ )

En cambio si hubo diferencias en cuanto a la dosis recibida con una  $p<0,01$ , el grupo de cirugía recibió una dosis de radioterapia externa significativamente mayor, lo que parece lógico pues en este grupo se encontró mayor tasa de afectación paraaórtica (Figura 39):

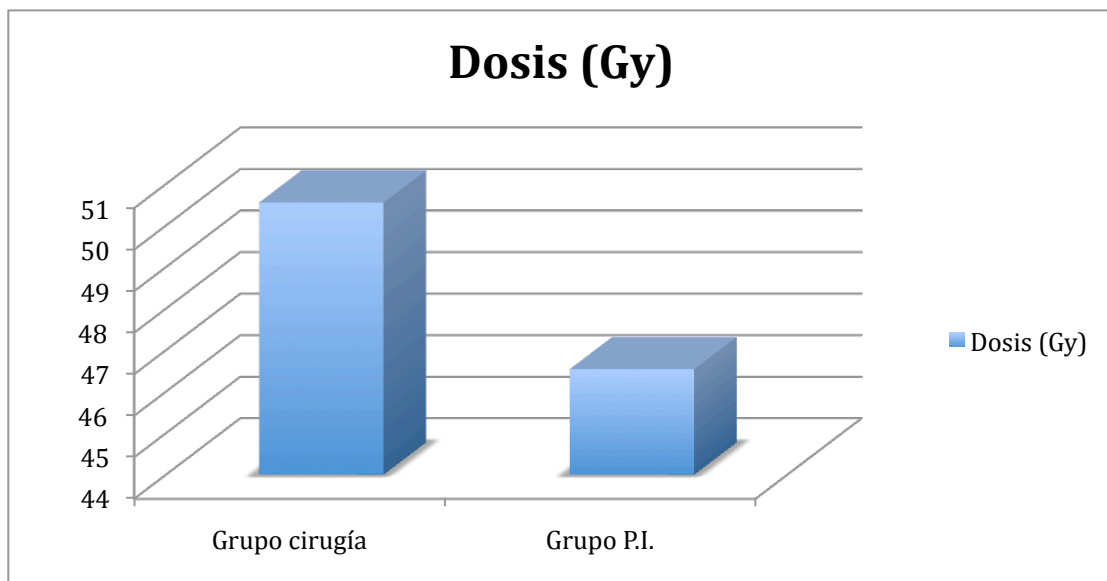


Figura 39: Dosis de radioterapia externa ( $p<0,01$ )



Con respecto al porcentaje de radioterapia con campos extendidos, en el 44,2% de las pacientes a las que se les realizó linfadenectomía paraaórtica se ampliaron los campos de radioterapia, mientras que las estadificadas con pruebas de imagen sólo la recibieron en el 19,4% de los casos. Esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,045$ ) puede ser explicada por un mayor diagnóstico de adenopatías paraaórticas en dicho grupo, lo que cuadra a su vez con una mayor dosis de radioterapia en este grupo, como hemos visto en la gráfica anterior. Aún así podemos ver de manera global, considerando ambos grupos, el 66,2% recibió radioterapia externa pélvica y sólo el 33,8% de campo extendido (Figura 40).

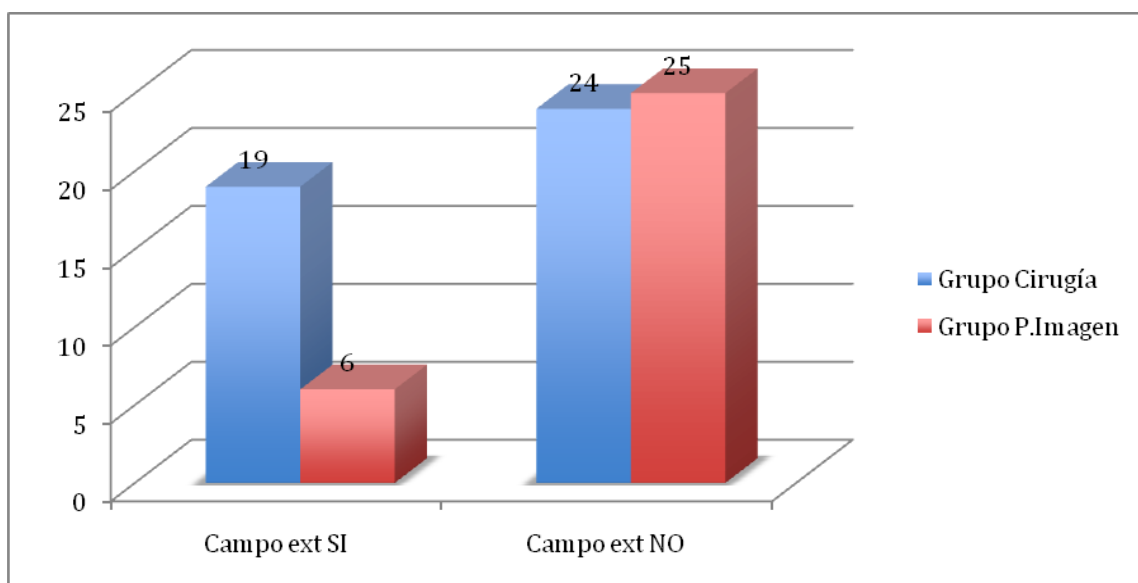


Figura 40: Número de pacientes que recibieron radioterapia de campo extendido ( $p=0,045$ )

## 7.2. Braquiterapia

En cuanto al número de pacientes que recibieron braquiterapia, la dosis que recibieron y el tipo de braquiterapia encontramos lo siguiente (Figuras 41, 42 y 43):

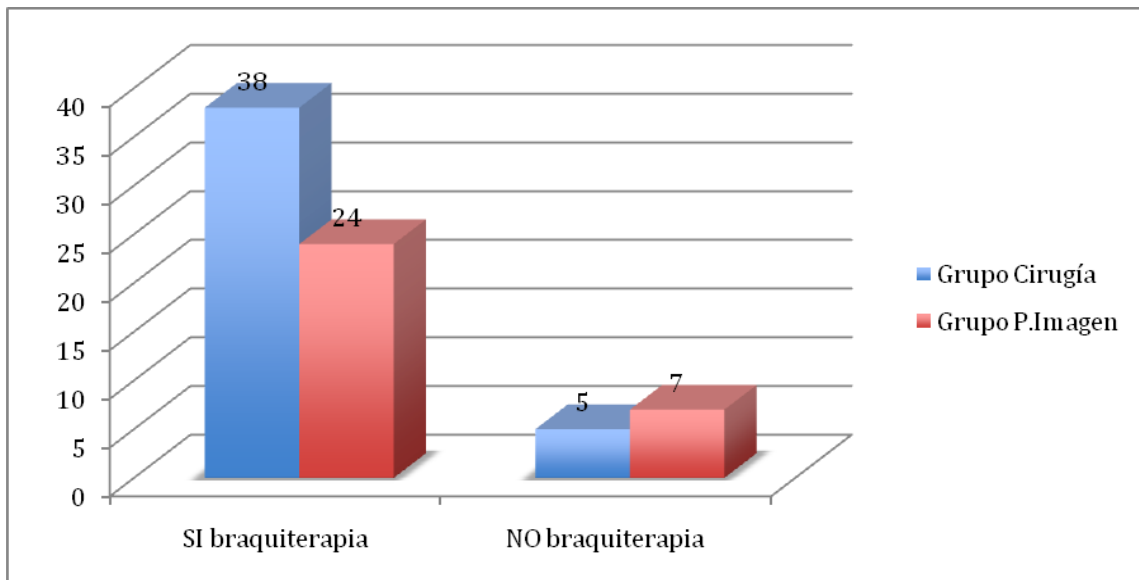


Figura 41: Número de pacientes a los que se les administró braquiterapia ( $p=0,223$ )

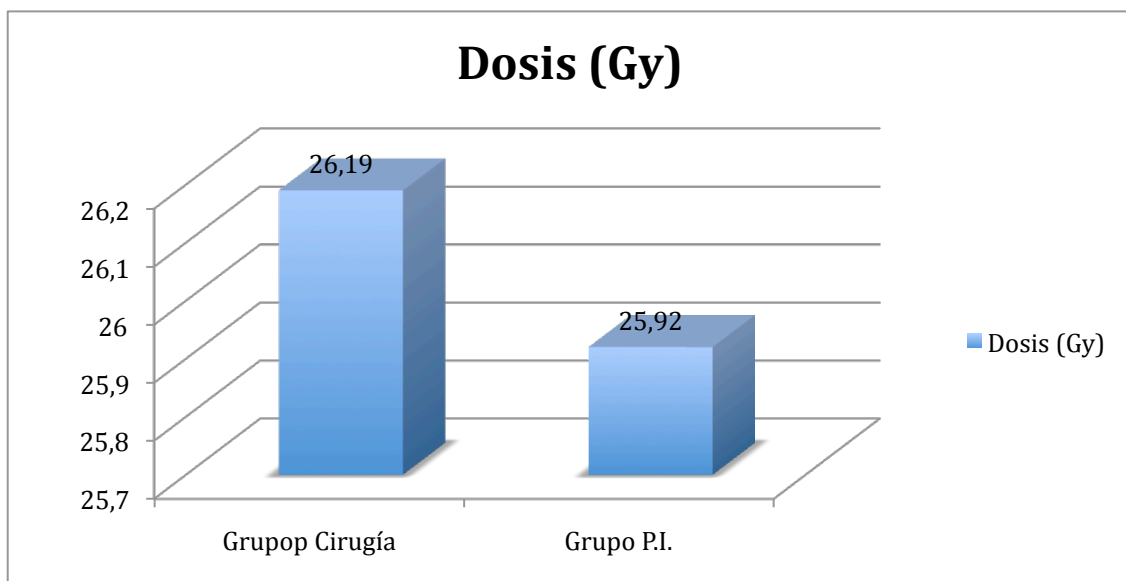


Figura 42: Dosis braquiterapia ( $p=0.791$ )

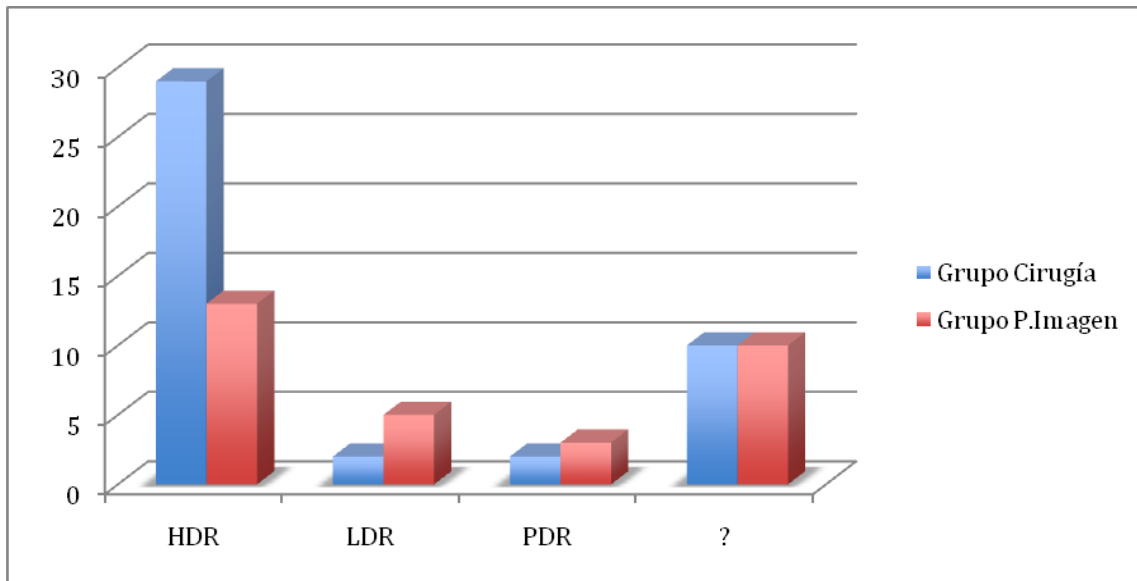


Figura 43: Tipo de radioterapia en ambos grupos ( $p=0,122$ )

No encontramos diferencias significativas en cuanto al número de pacientes que recibieron braquiterapia ni a la dosis que recibieron en ambos grupos.

Con respecto al tipo de braquiterapia, a pesar de no obtener significación estadística, ( $p=0,122$ ) claramente vemos diferencias en los porcentajes de HDR de cada grupo, así obtenemos un 67,4% en el grupo de cirugía y 41,9% en el grupo de pruebas de imagen, esto se puede explicar por los 10 casos perdidos en cada grupo.

### 7.3. Quimioterapia

Del total de pacientes el 87,8 % recibieron quimioterapia, al desglosarlo por grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,03$ ) ya que en el grupo de cirugía el 95,3% de las pacientes recibieron quimioterapia, mientras que en el grupo de pruebas de imagen sólo el 77,4% (Figura 44).

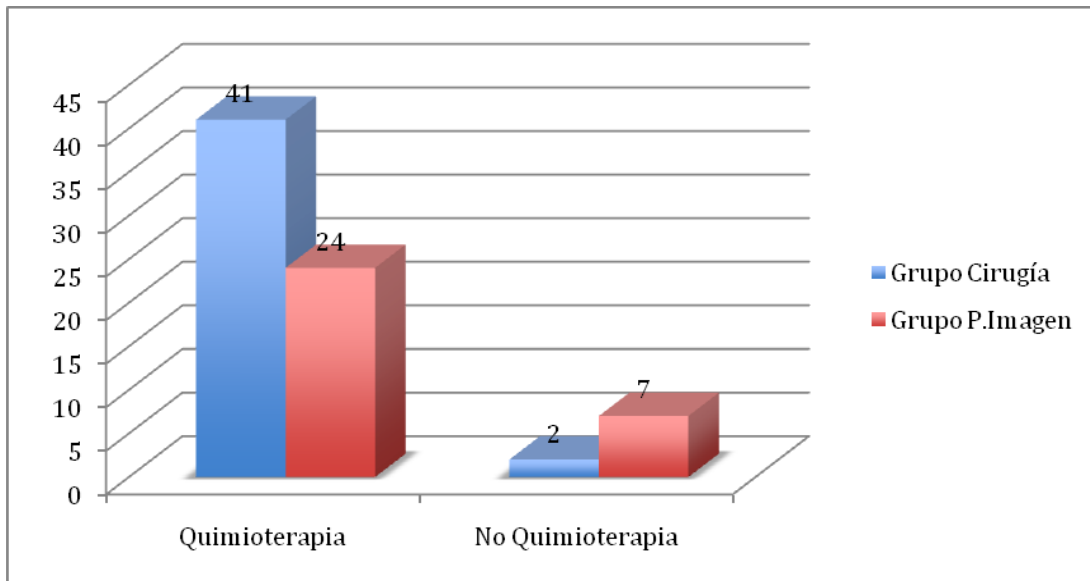


Figura 44: Número de pacientes a las que se administró quimioterapia ( $p=0,03$ )

En cambio no hubo diferencias en cuanto a qué quimioterápicos recibieron ( $p=0,400$ ) ni en la media de número de ciclos que recibieron. El régimen más utilizado fue el cisplatino 86,2% en ambos grupos (86,4% del grupo de pruebas de imagen y 86,1% del grupo de cirugía). Otros regímenes utilizados fueron el carboplatino-taxol, topotecan, cisplatino-taxol, cisplatino + carboplatino-taxol y cisplatino-taxol + cisplatino (Figura 45). En cuanto a la media de número de ciclos administrados no hubo diferencias entre ambos grupos (5,51 en el grupo de linfadenectomía vs 6 en el grupo de pruebas de imagen).

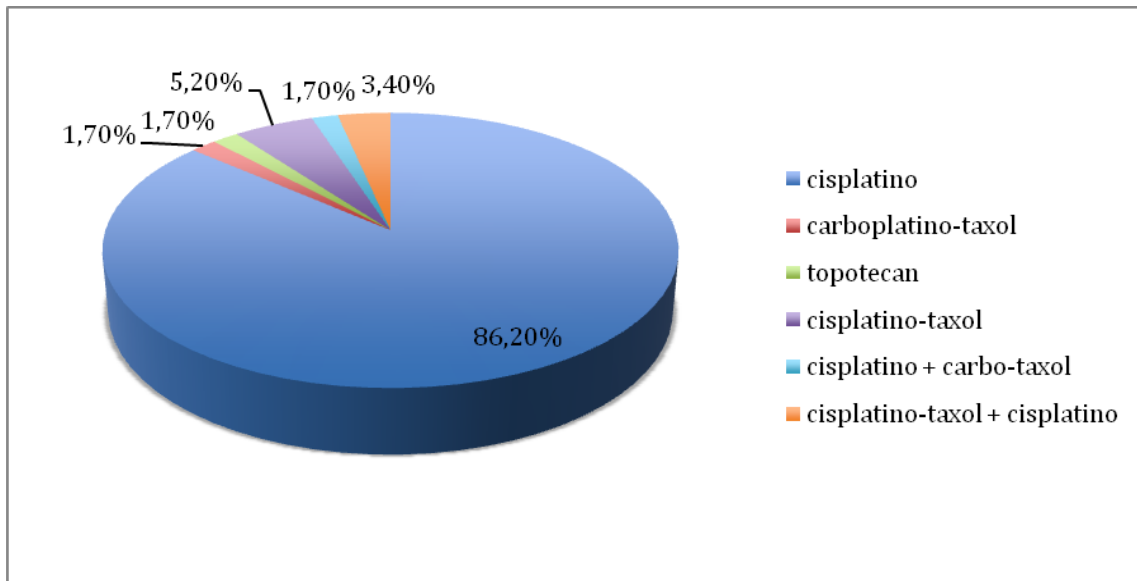


Figura 45: Quimioterápicos en ambos grupos

Otro dato a analizar es si el hecho de realizar linfadenectomía paraaórtica alargó el final del tratamiento con radioquimioterapia y en cuanto tiempo lo hizo. Las pacientes a las que se les realizó linfadenectomía tuvieron una demora hasta el fin del tratamiento de casi 40 días, el tiempo medio hasta el fin del tratamiento fue de  $134,3 \pm 57$  días en el grupo de pruebas de imagen y de  $174,7 \pm 65,7$  días en el grupo de cirugía ( $p=0,009$ ).

## 8. Análisis de la supervivencia

### 8.1 Remisión

Tras el tratamiento no hubo diferencias significativas en las tasas de remisión de la enfermedad (Figura 46):

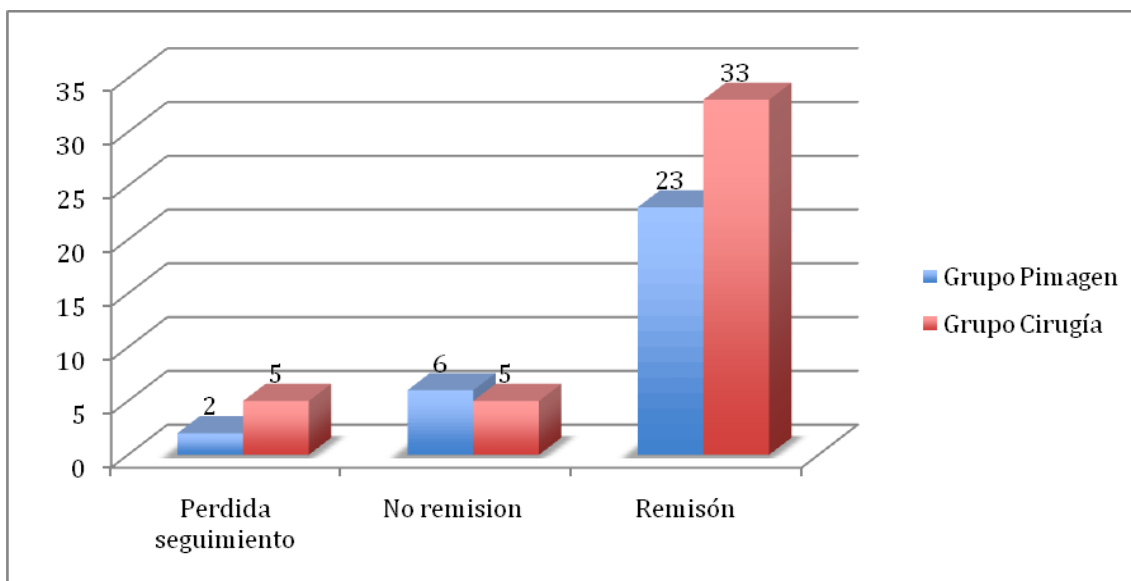


Figura 46: Número de pacientes en remisión en ambos grupos. ( $p=0,535$ )

Se produjo la remisión en 23 pacientes (74,2%) del grupo de pruebas de imagen y en 33 (76,7%) del grupo de cirugía y la no remisión en 6 (19,4%) y en 5 (11,6%) respectivamente ( $p=0,535$ ).

## 8.2. Persistencias

El tratamiento de las persistencias (14% del total de pacientes), consistió en quimioterapia (carboplatino-taxol, topotecan, cisplatino-taxol), en dos pacientes se realizó cirugía de rescate, con histerectomía radical en ambos casos. En todas las pacientes que no remitieron, se produjo la progresión de la enfermedad y salvo una paciente que murió por una sepsis a raíz de la infección de la herida quirúrgica, el resto de pacientes murieron debido al cáncer.

El total de seguimiento de las pacientes fue de media  $21,1 \pm 14,6$  meses (rango 2-67 meses). Y el seguimiento por grupos de estudio fue de  $24,2 \pm 16,6$  meses

en el grupo de pruebas de imagen y de  $19,1 \pm 13$  meses en el grupo de cirugía, sin encontrarse diferencias significativas ( $p = 0,161$ ).

### 8.3. Recidivas

Del total de pacientes que remitieron, las tasas de recidiva en el tiempo de seguimiento antes expuesto por grupos fueron las siguientes (Figura 47):

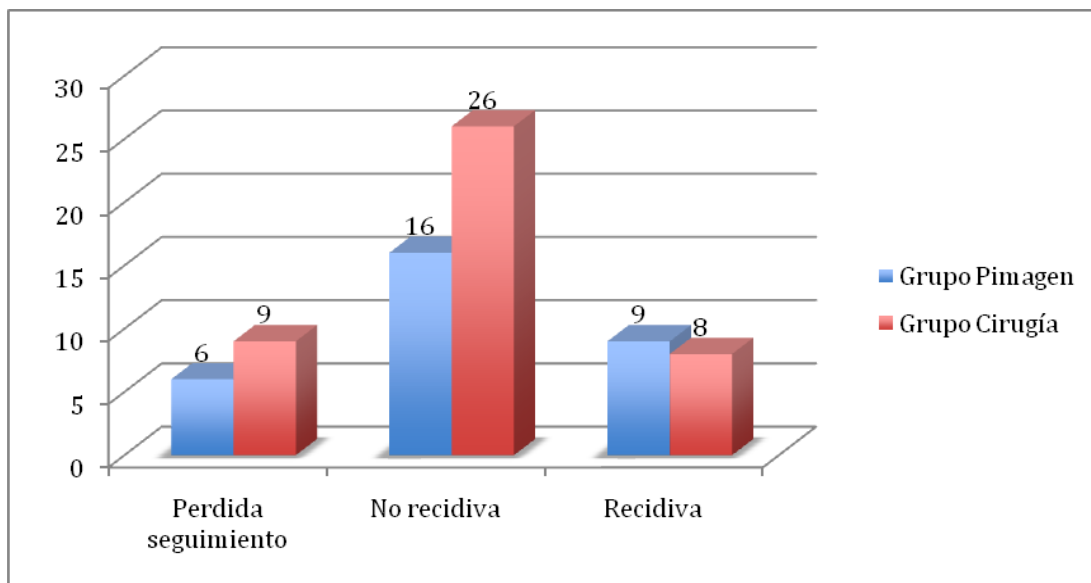


Figura 47: Número de recidivas ( $p=0,570$ )

Aunque el tiempo de seguimiento fue corto para la valoración de recidivas, de momento las tasas de recidiva fueron similares en ambos grupos (29% de recidivas en grupo de estadificación con pruebas de imagen y 18,6% en el grupo de cirugía).

Los datos en cuanto a las variables de recidiva local o a distancia fueron (Figura 48).

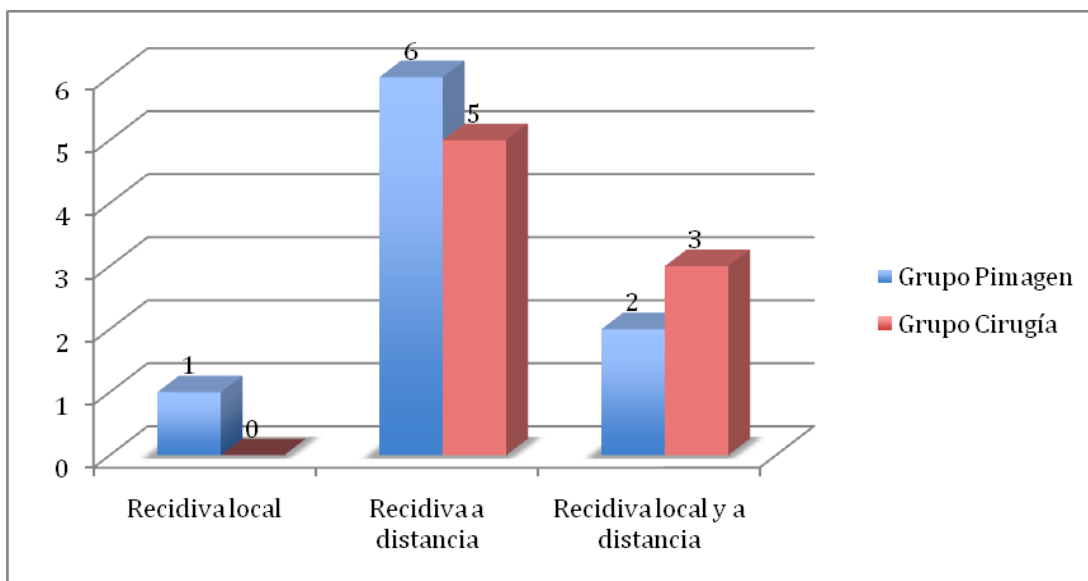


Figura 48: Localización de la recidiva ( $p = 0,539$ )

Las recidivas más frecuentes fueron a distancia (64,7% del total) y fueron similares en ambos grupos (66,7% y 62,5% respectivamente).

#### 8.4. Progresión

Con respecto a la progresión tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos (Figura 49):

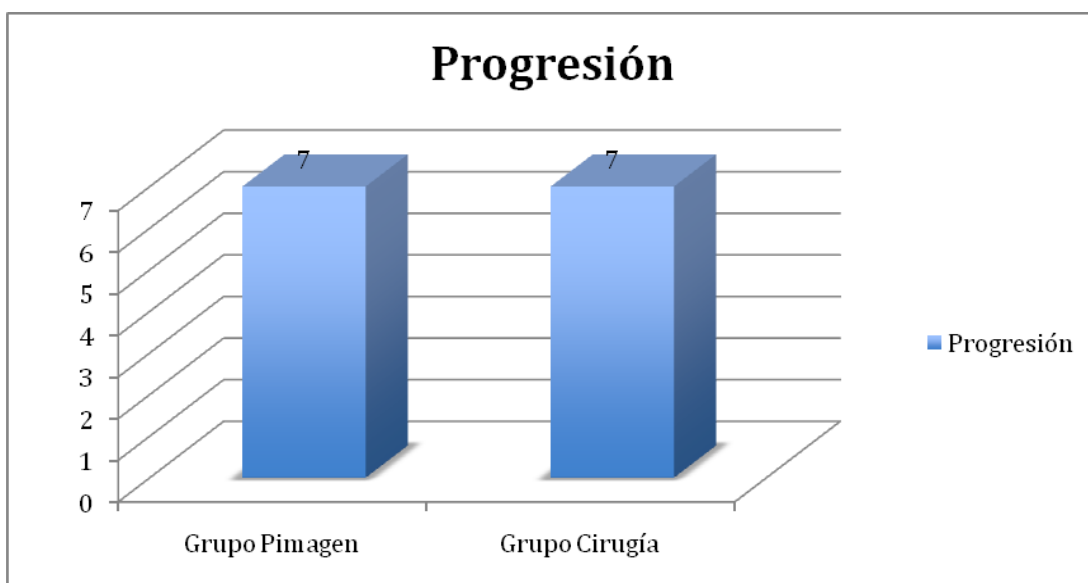


Figura 49: Número de pacientes con progresión en ambos grupos ( $p = 0,556$ )



De forma desglosada en cuanto a las recidivas vemos (Tablas 22):

	Lugar Recidiva	Intervalo libre de enfermedad	Tratamiento de la recidiva
<b>Paciente 1</b>	Hepática y ósea	18meses	Paliativos
<b>Paciente 2</b>	Hepática, recto	28meses	Paliativos
<b>Paciente 3</b>	Pulmonar Ganglionar y ósea	6meses	Paliativos
<b>Paciente 4</b>	Local	4meses	Cirugía + quimioterapia
<b>Paciente 5</b>	Carcinomatosis	7meses	Paliativos
<b>Paciente 6</b>	Pulmón y local	15meses	Cirugía + quimioterapia
<b>Paciente 7</b>	Ganglionar + intestinal	35meses	Quimioterapia
<b>Paciente 8</b>	Pulmón Ganglionar	25meses	Quimioterapia
<b>Paciente 9</b>	Peritoneal	5meses	Paliativos
<b>Paciente 10</b>	Pulmón bazo, hígado	3meses	Quimioterapia
<b>Paciente 11</b>	Local y ganglionar	7meses	Quimioterapia
<b>Paciente 12</b>	Ósea	7meses	Quimioterapia
<b>Paciente 13</b>	Pélvica y mediastino	7meses	Quimioterapia
<b>Paciente 14</b>	Ganglionar Duodeno Páncreas	11meses	Paliativos
<b>Paciente 15</b>	Ganglionar Peritoneal Hepática	3meses	Quimioterapia
<b>Paciente 16</b>	Colon Peritoneo Mesenterio Mediastino	12meses	Quimioterapia + cirugía
<b>Paciente 17</b>	Mediastino Peritoneo	11meses	Paliativos

Tablas 22: Localización, tiempo y tratamiento de las recidivas.

## 8.5. Complicaciones

Respecto a las tasas de complicaciones de forma global, incluyendo las derivadas de la cirugía como de la radio y quimioterapia encontramos al finalizar el tratamiento (Figura 50):

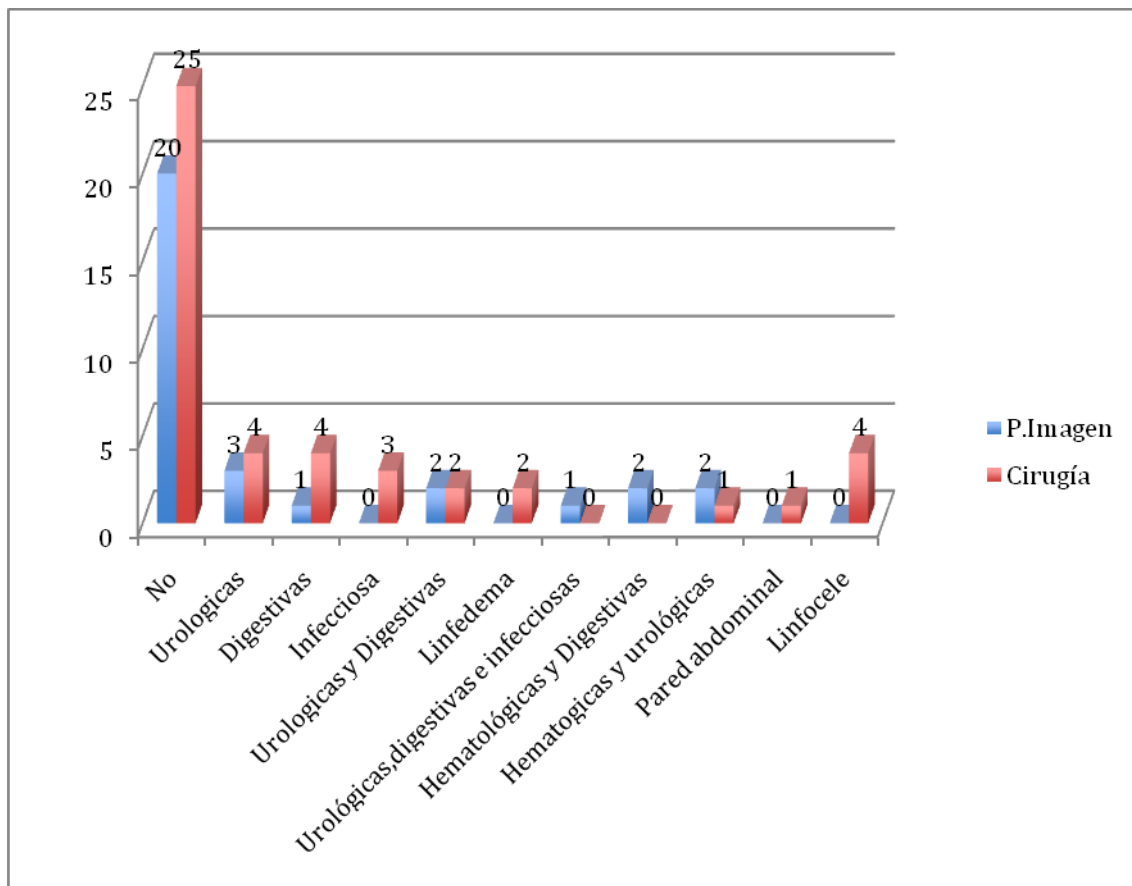


Figura 50: Complicaciones globales en ambos grupos ( $p=0,344$ )

El 64,5% del grupo de pruebas de imagen no presentó complicaciones al igual que el 58,1% del grupo de linfadenectomía paraaórtica.

En cuanto a las complicaciones derivadas de la radioterapia no hubo diferencias entre ambos grupos y fueron poco frecuentes (Tabla 23):

	Grupo Pruebas de Imagen	Grupo Linfadenectomía
<b>Cistitis rádica</b>	2( 6,4%)	1 (2,3%)
<b>Enteritis rádica</b>	0	2 (4,6%)
<b>Proctitis rádica</b>	2 (6,4%)	2 (4,6%)
<b>Fibrosis retroperitoneal</b>	1 (3,2%)	1 (2,3%)

Tabla 23: Complicaciones derivadas del tratamiento con radioterapia.

En el grupo de la linfadenectomía 3 de las complicaciones digestivas se produjeron en pacientes sometidas a linfadenectomía extraperitoneal y 1 en una paciente a la que se realizó laparotomía. La cistitis también se produjo en una vía extraperitoneal, mientras que la fibrosis retroperitoneal apareció en una paciente a la que se le realizó la linfadenectomía transperitoneal.

Otras complicaciones frecuentes fueron (Tabla 24):

	Grupo P. Imagen	Grupo Linfadenectomía
<b>Derivaciones urinarias</b>	5 (16%)	4 (9,2%)
<b>Fístulas vesicovaginales</b>	1 (3,2%)	2 (4,6%)
<b>Fístulas rectovaginales</b>	2 (6,4%)	1 (2,3%)

Tabla 24: Otras complicaciones.

Las derivaciones urinarias fueron en el grupo de pruebas de imagen en un caso debido a insuficiencia renal aguda que requirió una nefrostomía, y en las 4 pacientes restantes presentaron hidronefrosis-uropatía obstructiva secundaria a fibrosis retroperitoneal, requiriendo en 3 casos la colocación de

un pigtail y en uno la realización de una nefrostomía. En el grupo de cirugía en todos los casos se produjo uropatía obstructiva precisando en un caso la colocación de un pigtail y en los tres restantes la realización de una nefrostomía. La complicación hematológica más frecuente fue la anemia.

Con respecto al estatus en el momento de la última visita, tampoco hubo diferencias significativas, el 9,7% del grupo de pruebas de imagen vive con enfermedad así como el 18,6% del grupo de cirugía, respecto a la pacientes muertas por la enfermedad encontramos un 32,3% en el grupo de pruebas de imagen y un 18,6% en el de cirugía y pacientes libres de enfermedad encontramos un 54,8% y un 58,1% respectivamente. (Figura 51):

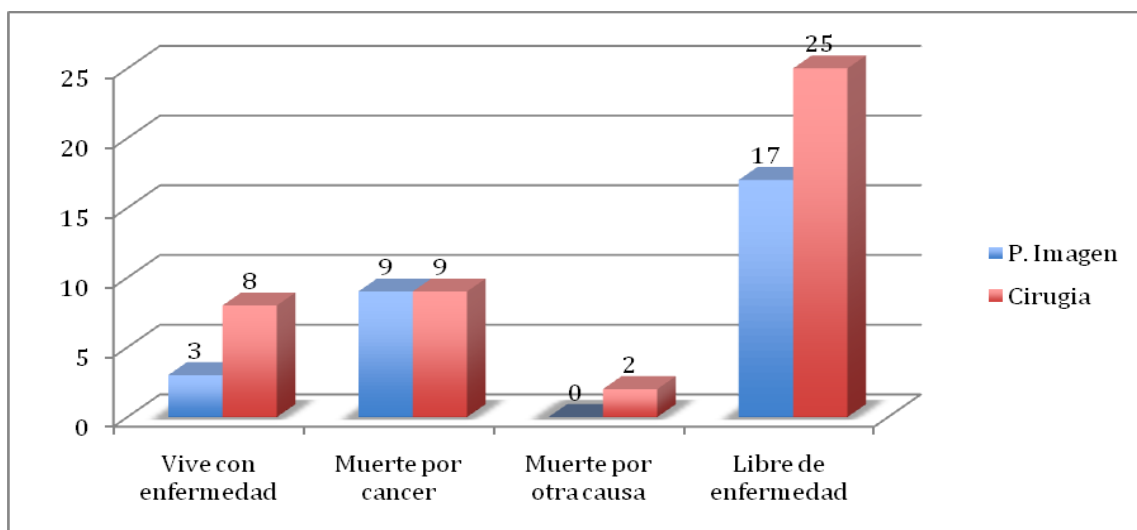


Figura 51: Estatus en la última visita en ambos grupos. (p=0,266)

Si desglosamos las pacientes fallecidas encontramos (Tablas 25 y 26):

	Causa de la muerte	Tiempo (meses)
<b>Caso 1</b>	Recidiva	18
<b>Caso 2</b>	Persistencia /progresión	12
<b>Caso 3</b>	Recidiva	30

<b>Caso 4</b>	Progresión	8
<b>Caso 5</b>	Recidiva	18
<b>Caso 6</b>	Persistencia/progresión	18
<b>Caso 7</b>	Persistencia/progresión	8
<b>Caso 8</b>	Recidiva/progresión	31
<b>Caso 9</b>	Persistencia/progresión	-

Tabla 25: Pacientes fallecidas en el grupo de pruebas de imagen. Causa y tiempo desde el tratamiento.

	<b>Causa de la muerte</b>	<b>Tiempo (m)</b>
<b>Caso 1</b>	Sepsis herida quirúrgica	1
<b>Caso 2</b>	Recidiva y progresión a distancia	22
<b>Caso 3</b>	Persistencia y progresión	12
<b>Caso 4</b>	Persistencia y progresión	20
<b>Caso 5</b>	Persistencia y progresión	19
<b>Caso 6</b>	Recidiva	14
<b>Caso 7</b>	Persistencia y progresión	12
<b>Caso 8</b>	Suicidio	3
<b>Caso 9</b>	Recidiva y progresión	7
<b>Caso 10</b>	Persistencia y progresión	14
<b>Caso 11</b>	Recidiva	16

Tabla 26: Pacientes fallecidas en el grupo de cirugía. Causa y tiempo desde el tratamiento.

### 8.6. Intervalo libre de enfermedad

En cuanto a los intervalos libres de enfermedad (meses) no hubo diferencias estadísticamente significativas, ya que en el grupo de pruebas de imagen fue de  $17,4 \pm 17,4$  meses y en el de cirugía de  $14,4 \pm 12,6$  meses ( $p=0,456$ ).

Tampoco hubo diferencias en el intervalo libre de enfermedad medido mediante las curvas de Kaplan-Meier y el método de Mantel y Cox fue (Figura 52):

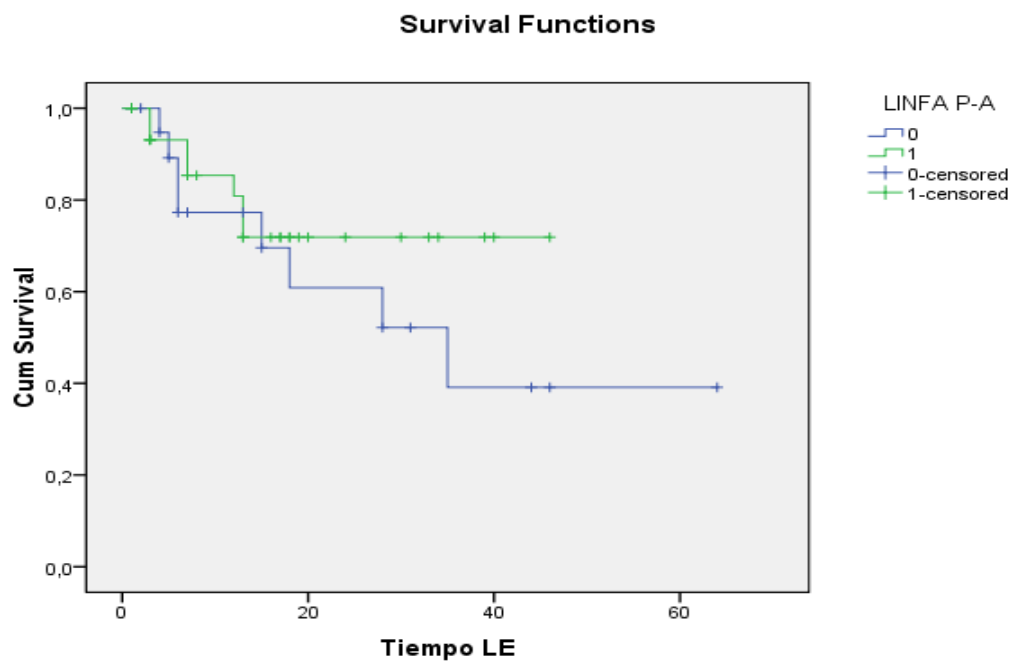


Figura 52: Intervalo libre de enfermedad. No diferencias significativas entre los grupos  $p=0,326$  (Mantel-Cox)

### 8.7. Supervivencia global

La supervivencia medida mediante las curvas de Kaplan-Meier y el método de Mantel y Cox fue (Figura 53):

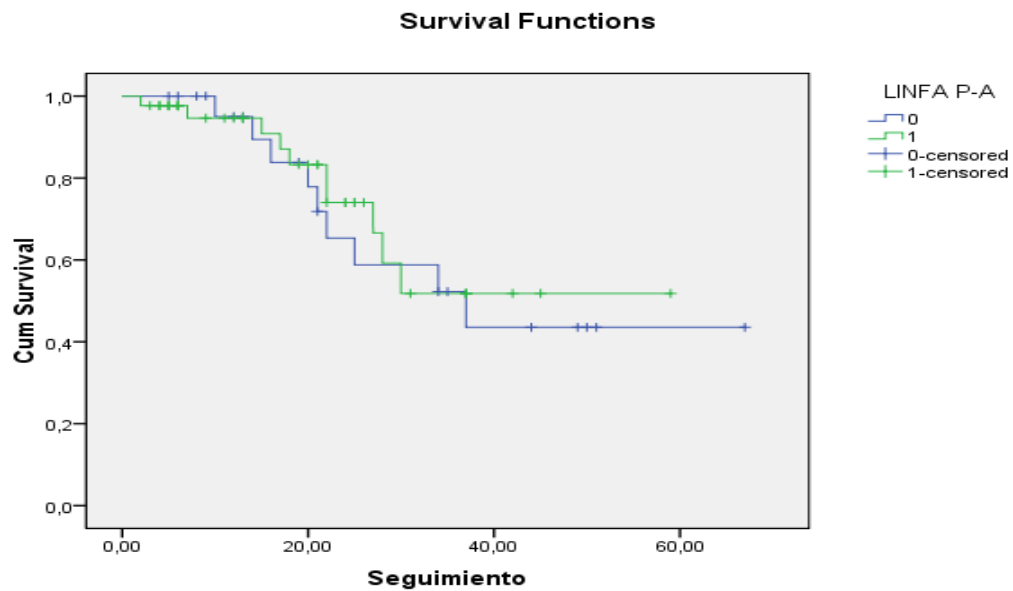


Figura 53: Supervivencia global. No significativo  $p=0,676$  (Mantel-Cox)

## DISCUSIÓN

---



## DISCUSIÓN:

La estadificación del cáncer de cérvix sigue basándose en las características clínicas (FIGO Committee on Gynecologic Oncology, 2009). Aunque esta estrategia es generalmente válida para evaluar la extensión local de la enfermedad, no lo es para la afectación ganglionar ni a distancia. El examen clínico y la evaluación del tumor primario es a menudo el factor decisivo para decidir si una paciente va a someterse a cirugía primaria o quimiorradioterapia como tratamiento curativo, ya que la estadificación de la FIGO no contempla el uso de pruebas de imagen, y por lo tanto no tiene en cuenta la afectación ganglionar. Sin embargo el predictor más importante de recurrencia de la enfermedad y supervivencia en pacientes con cáncer de cérvix es la afectación de adenopatías paraaórticas (Stehman FB. et al., 1991).

Existen evidencias de que la clasificación de la FIGO infraestadifica a las pacientes con cáncer de cérvix, ya que la estadificación postquirúrgica (pTNM) modifica el tratamiento entre en un 26% a un 66% de las pacientes (Meva J. et al, 2013). Esto se traduce en una adecuación del tratamiento y en un aumento de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global en las pacientes estadificadas quirúrgicamente, sobre todo en estadios III y IV (Gold MA. et al, 2008).

En nuestra serie de 74 pacientes, observamos diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre ambos sistemas de estadificación. Una de las pacientes con estadio IA2 de la FIGO correspondió con un IVB de la TNM. Lo mismo ocurrió en otros casos, como por ejemplo, tres casos de IB1 que correspondieron a IIIB, dos IB1 correspondieron a IVB, un IB2-IIIB, un IB2-IVB,

un IIA1- IIIB, dos IIA2-IIIB, cinco IIA2-IVB, dos IIB-IIIB, ocho IIB-IVB, un IIIA-IVB y tres IIIB-IVB (Tabla 16). Por tanto podemos observar como la clasificación de la FIGO infraestadifica a las pacientes con cáncer de cérvix.

Si comparamos estos datos con la literatura disponible, podemos ver como la precisión global descrita al comparar la exploración clínica con la estadificación quirúrgica varia entre un 26 y un 66%. En un estudio observacional de Meva et al. encuentran que un 59% de los pacientes la histología era discordante con el estadio FIGO y en el caso de los estadios avanzados la discordancia era de un 37%, sobre todo a expensas de estadios IIB, en los que en un tercio de los casos existe afectación ganglionar. Sin embargo encuentran también un 64% de estadios IIIB que corresponderían solo a IIB. Otros autores como Hricak et al, al comparar la clasificación FIGO con TNM observa un 24% de diferencias (Meva J. et al., 2013).

En nuestra serie de las 43 pacientes a las que se realizo linfadenectomía, al comparar la estadificación de la FIGO con la de pTNM, en 11 casos coincidían pero en 30 habían diferencias (69,7%), observando además siempre una infraestadificación en la clasificación de la FIGO, lo que contrasta con la literatura donde encuentran tanto infra como sobreestadificación (69% vs 37%).

Como hemos visto, la detección de enfermedad ganglionar es importante tanto para la correcta estadificación como para que las pacientes reciban el tratamiento óptimo. El diagnóstico de estas metástasis ganglionares puede realizarse por medio de pruebas de imagen o con el estudio anatomopatológico (linfadenectomía).

La prevalencia de metástasis ganglionares en estadios precoces del cáncer de

cérvix es muy baja (5 - 15%), por lo que las pruebas de imagen preoperatorias no son muy útiles a la hora de tomar decisiones quirúrgicas. Sin embargo, en los estadios avanzados es mucho más frecuente la afectación ganglionar (30-50%) por lo que los estudios de imagen pueden ayudar a determinar el tratamiento así como la extensión y localización de la radioterapia.

En la actualidad la linfadenectomía paraaórtica sigue ofreciendo mejor información que los estudios de imagen (Hertel H. et al., 2002). No obstante como cualquier técnica quirúrgica puede presentar complicaciones así como necesidad de ingreso hospitalario, por lo que sería un gran avance el diagnóstico óptimo de metástasis ganglionares mediante pruebas de imagen. Existen varias revisiones que comparan la utilidad de las pruebas de imagen en el estudio de metástasis ganglionares:

Respecto a la sensibilidad del TC en la detección de metástasis ganglionares encontramos en la literatura que varía entre un 45-65% (Gien LT. et al., 2009). Otros estudios comparan las diferentes pruebas de imagen, por ejemplo Yang et al, han comparado el TC y la RM en la evaluación de los ganglios linfáticos de la pelvis en pacientes con carcinoma de cérvix y han visto que de forma global el TC es más exacto (Yang WT. et al., 2000) (Tabla 27).

	<b>TC</b>	<b>RM</b>
<b>Sensibilidad</b>	64,7%	70,6%
<b>Especificidad</b>	96,6%	89,9%
<b>VPP</b>	84,6%	66,7%
<b>VPN</b>	90,5%	99,4%
<b>Exactitud global</b>	89,5%	85,5%

Tabla 27: TC vs RM (Yang et al., 2000)

Otros trabajos como la revisión sistemática realizada por Bipat et al (Bipat S. et al., 2003), estudian las diferencias entre RM y TC en la valoración de los parametrios, órganos adyacentes y adenopatías, teniendo ambas pruebas una especificidad similar pero mayor sensibilidad de la RM (74% vs 55%, 75% vs 71% y 60 vs 43%, respectivamente).

Si comparamos el TC con el PET, Sugawara et al (Sugawara Y. et al., 1999) evaluaron en 21 pacientes con carcinoma de cérvix estadio IB-IVA la sensibilidad para detectar metástasis pélvicas y paraaórticas de el TC y de el PET, demostrando que el PET es más sensible que el TC (86% vs 57%). Otros estudios como el de Choi HJ. et al (Choi HJ. et al., 2006) comparan el PET-TC con la RM en la detección preoperatoria de metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con estadio IB-IVA y demuestran una especificidad similar pero mayor sensibilidad y precisión de el PET-TC (Tabla 28).

	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>Tasa de precisión</b>
<b>RM</b>	30,3%	92,6%	72,6%
<b>PET-TC</b>	57,6%	92,6%	85,1%

Tabla 28: RM vs PET-TC (Choi HJ. et al, 2006)

De estas series podemos concluir que la RM tiene mayor sensibilidad que el TC para la valoración del tamaño tumoral, invasión a vejiga y recto así como infiltración parametrial. Respecto al diagnóstico de metástasis ganglionares también se muestra superior en sensibilidad la RM al TC, aunque el TC es más específico, siendo la exactitud global del 89,5% para el TC frente al 84,5% de la RM. Ambas pruebas presentan falsos positivos en la detección de adenopatías.

De nuestra muestra, de las 43 pacientes a las que se les realizó linfadenectomía paraaórtica, si analizamos de forma global los resultados de las pruebas de imagen vemos como en una paciente a pesar de que las pruebas de imagen fueron positivas, la linfadenectomía fue negativa (baja tasa de falsos positivos) mientras que en el caso contrario en 14 pacientes con pruebas de imagen negativas el estudio anatomopatológico fue positivo (mayor número de falsos negativos)

En la literatura encontramos series que demuestran que hasta el 26% de las mujeres que no tienen evidencia de enfermedad en el estudio preoperatorio presentan afectación paraaórtica postquirúrgica (Lai CH. et al., 2003). En nuestra serie de 35 pacientes con pruebas de imagen negativas, 14 eran falsos negativos, por lo que en el 40% de estas pacientes la linfadenectomía cambió el tratamiento (radioterapia de campo extendido).

Si desglosamos por diferentes técnicas de imagen, teniendo en cuenta que de las 43 linfadenectomías paraaórticas 21 fueron positivas, tenemos un 48,8% de casos de afectación ganglionar confirmados por estudio histológico, si cruzamos estos resultados con las diferentes técnicas de imagen utilizadas vemos:

En el caso de el TC, se realizó para evaluar la región paraaórtica en 32 de estas pacientes (grupo linfadenectomía) mostrando afectación paraaórtica en 5 casos (15,6% de las pacientes). De estas cinco pacientes la linfadenectomía fue positiva en cuatro y en el otro caso no se realizó por una complicación vascular (Figura 54).



Figura 54: Afectación paraaórtica en TC

Cabe mencionar que el tamaño de los ganglios pélvicos, fue de media 3 veces superior al de los ganglios paraaórticos, lo que avala la afectación escalonada ganglionar en el caso del cáncer de cérvix.

Otro dato a comentar, respecto al TC, es que de los 10 casos de afectación paraaórtica, el 70% de los casos presentaban a su vez afectación pélvica, sin embargo 3 de ellos (30%), tuvieron afectación paraaórtica aislada lo que supone un 4,1% del total de casos. El primer caso probablemente corresponda con un falso positivo de el TC (tamaño adenopatía 10mm), en el segundo caso sólo se realizó linfadenectomía paraaórtica que resultó positiva, pero no tenemos datos histológicos de la afectación pélvica y en el tercer caso por el contrario sólo se realizó linfadenectomía pélvica siendo ésta positiva, por lo que se deduce que la negatividad de el TC pélvico es un falso negativo (no se realizó linfadenectomía paraaórtica por una complicación vascular durante la cirugía) .

La RM se realizó en 38 pacientes del grupo de estadificación quirúrgica, y de

éstas sólo en un caso se detectó afectación paraaórtica (2,6%). En esta paciente no se pudo realizar la linfadenectomía por una lesión vascular intraoperatoria.

Este número de falsos negativos de ambas pruebas contrasta con las series publicadas donde es más frecuente encontrar falsos positivos, además en la literatura la RM es superior al TC en la valoración ganglionar, mientras que en nuestra serie el TC detectó más metástasis paraaórticas que la resonancia. La RMN y el TAC se basan en la morfología, siendo sospechosas las adenopatías esféricas y mayores de 10mm, ambas tienen baja sensibilidad (55,5 y 57,5% respectivamente) y no pueden diferenciar las metástasis de adenopatías hiperplásicas. La RMN con contraste (ultrapartículas de óxido de hierro) aún en desarrollo parece que podrá mejorar la sensibilidad. Otra técnica emergente es la RMI-PET. (Gouy S. et al., 2012)

Respecto al PET sólo se realizó en 30 de las 74 pacientes. En el grupo de estadificación quirúrgica (43 pacientes) se valoró mediante PET el área paraaórtica en 21 pacientes (48,8%) (Figura 30). El PET demostró afectación paraaórtica en 4 pacientes (19,04%) siendo en tres casos la linfadenectomía positiva y en uno negativa (75% de verdaderos positivos). De las 17 pacientes con PET negativo (80,95%) la linfadenectomía fue positiva en 11 casos (64,7% de falsos negativos) (Tabla 29).

	PET pélvico	PET Paraórtico	Linf. Pélvica	Linf Paraaórtica
<b>Caso 1</b>	-	-		0/28
<b>Caso 2</b>	+ (13mm)	+ (11mm)		3/16 (22mm)
<b>Caso 3</b>	+ (16mm)	-	3/10 (25mm)	0/26
<b>Caso 4</b>	+	+		0/11
<b>Caso 5</b>	+	+		12/13 (25mm)
<b>Caso 6</b>	+ (40mm)	-		12/19 (40mm)
<b>Caso 7</b>	+	+		6/10 (30mm)
<b>Caso 8</b>	-	-		0/20
<b>Caso 9</b>	+ (15mm)	-		5/17 (23mm)
<b>Caso 10</b>	+	-		1/14 (14mm)
<b>Caso 11</b>	+ (18mm)	-		2/13 (17mm)
<b>Caso 12</b>	+ (23mm)	-	0/3	1/24
<b>Caso 13</b>	+ (20mm)	-		0/34
<b>Caso 14</b>	+	-		2/16 (15mm)
<b>Caso 15</b>	-	-		1/17 (20mm)
<b>Caso 16</b>	+	-		1/7
<b>Caso 17</b>	+	-		2/8 (20mm)
<b>Caso 18</b>	+ (17mm)	-		0/11
<b>Caso 19</b>	+	-	5/21	1/9
<b>Caso 20</b>	-	-	2/22	0/20
<b>Caso 21</b>	-	-		10/33

Tabla 29: Correlación del PET pélvico y paraaórtico con la histología.

En la literatura encontramos que el PET es la mejor técnica de imagen para valorar la enfermedad extrapélvica y que la alta tasa de verdaderos positivos



con el PET podría obviar la linfadenectomía paraaórtica diagnóstica. Sin embargo los falsos negativos (12%) sobre todo atribuibles a metástasis de menos de 5mm justifican la linfadenectomía. En los casos de PET positivo pélvico la tasa de falsos negativos aumenta a un 22%.

En nuestra serie la tasa de verdaderos positivos fue alta, y al igual que en las series publicadas la tasa de falsos negativos fue alta, sin embargo en nuestra serie fue mucho mayor de la descrita en la literatura (64% vs. 12%)

De estos falsos negativos podemos ver el tamaño ganglionar y la proporción de ganglios afectados en la tabla 31. Respecto a la medida de la adenopatía de mayor tamaño varía entre 14 y 40mm, por lo que en ningún caso se debe a adenopatías menor de 5mm y la proporción de afectación ganglionar varía entre el 4 y el 63%, por lo que tampoco esto justifica la alta tasa de falsos negativos.

De las 11 pacientes con PET negativo y linfadenectomía positiva, la captación del PET a nivel pélvico fue positiva en 9 pacientes, lo que coincide con lo publicado, al aumentar los falsos negativos en pacientes con PET pélvico positivo y paraaórtico negativo.

En un metanálisis de Kang (Kang S. et al., 2010) la sensibilidad del PET alcanzó un 73% cuando la prevalencia de afectación ganglionar era de más del 15% sin embargo en pacientes con pruebas de imagen morfológicas la sensibilidad para detectar estas metástasis microscópicas fue mucho menor (34%). La proporción de adenopatías paraaórticas positivas histológicamente cuando el PET o el PET-TC fue positivo fue de un 78%, sobre todo en aquellos casos con captación pélvica y paraaórtica, en cuyo caso se podría decidir la

radioterapia de campo extendido sin necesidad de linfadenectomía.

Los tres verdaderos positivos de los cuatro casos de nuestra serie con PET paraaórtico positivo tenían un porcentaje de afectación ganglionar del total de ganglios resecados del 18, 60 y 92% y el tamaño máximo de las adenopatías era de 22, 25 y 30mm. Además en los tres casos hubo también captación pélvica. Podemos observar como el porcentaje de afectación ganglionar es alto, sin embargo en los falsos negativos también encontramos porcentajes de hasta un 63%.

Para Gouy et al (Gouy S. et al., 2012) la única indicación para realizar una linfadenectomía paraaórtica para valorar la enfermedad ganglionar a este nivel sería en casos de captación paraaórtica positiva sin captación pélvica para evitar los falsos positivos, sin embargo en nuestra serie el único caso de falso positivo también presentaba captación pélvica.

Otro aspecto interesante del PET y que cabe mencionar, es su papel en la valoración de la enfermedad a distancia, en nuestra serie se realizó PET postquirúrgico para la planificación de la radioterapia en 3 casos encontrando en los tres afectación mediastínica, supraclavicular y axilar. Tras la realización del PET éstas pacientes recibieron solo tratamiento quimioterápico paliativo, por lo que podemos plantearnos si en estos casos la realización rutinaria de un PET prequirúrgico podría haber evitado la cirugía. La afectación supraclavicular indica la diseminación del tumor al conducto torácico, principal conducto de drenaje de la linfa del área paraaórtica al sistema venoso y la supervivencia de las pacientes con este tipo de metástasis en el momento del diagnóstico es de 7.5–15 meses.

Resumiendo, en cuanto a la valoración paraaórtica mediante pruebas de imagen, en nuestra serie, en el grupo que además se realizó linfadenectomía paraaórtica, y que sabemos por tanto que la afectación ganglionar real era de un 48,8%, al comparar esta tasa de afectación paraaórtica con la detectada por las diferentes pruebas de imagen vemos como la prueba que más casos detectó fue el PET con un 19,04%, seguido del TC (15,6% de detección) y por último la RM (2,6%) (Tabla 30).

	Realizado/Total	Positivos/Total	Resultado LPA
<b>LPA</b>	43/43 (100%)	21/43 (48,8%)	
<b>TC</b>	32/43	5/32 (15,6%)	4 Verdaderos Positivos 1 Desconocido
<b>RM</b>	38/43	1/38 (2,6%)	1 Desconocido
<b>PET</b>	21/43 (48,8%)	4/21 (19,04%)	3 Verdaderos positivos 1 Falso positivo

Tabla 30: Detección de metástasis paraaórticas mediante linfadenectomía, TC, RM y PET.

Teniendo en cuenta estos datos y en nuestra experiencia, a pesar de la alta tasa de falsos negativos de todas las pruebas, lo que obviamente justifica la linfadenectomía paraaórtica, el PET es la prueba que mayor detección consigue (19% vs 48%) y podría evitar la linfadenectomía en casos seleccionados, como en los casos con captación pélvica y paraaórtica, además de ser muy útil para valorar las metástasis a distancia, como las supraclaviculares, por lo que pese a las limitaciones económicas y de accesibilidad, debería de ser una prueba de rutina en el estudio preoperatorio del cáncer de cérvix, en los centros donde económicamente sea sostenible.

En cuanto al límite de la linfadenectomía, Vergote et al (Vergote I. et al., 2002), usando la mesentérica inferior como nivel superior de la linfadenectomía encontró tasas de afectación paraaórtica similar a series que usaban como límite superior la vena renal, además ninguna paciente con linfadenectomía negativa tuvo recurrencias en la región paraaórtica, lo que sugiere que en pacientes con PET negativo las metástasis por encima de la mesentérica inferior son raras, siendo la disección hasta la mesentérica aceptable para reducir la mortalidad (Gouy S. et al., 2012). En nuestra serie encontramos una alta de falsos negativos del PET, además se realizó linfadenectomía hasta vena renal en todos los casos, por lo que no tenemos datos al respecto.

Otro de los factores de la estadificación quirúrgica que debemos tener en cuenta, además de la precisión diagnóstica y del papel terapéutico de ésta, es las complicaciones derivadas de la linfadenectomía. Las complicaciones de la linfadenectomía por laparotomía van de un 10% a un 19% mientras que por laparoscopia oscilan entre un 0-7% y reducen el ingreso hospitalario. La vía extraperitoneal reduce la morbilidad, sobre todo las complicaciones derivadas de la radioterapia y las adherencias (Gouy S. et al., 2012).

Las complicaciones quirúrgicas se pueden agrupar según la clasificación de Clavien and Dindo (Clavien PA. et al., 2009) en:

Grado 1: cualquier desviación del postoperatorio normal, sin necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico o radiológico. Permite el uso de antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos. También incluye la infección de la herida quirúrgica.

Grado 2: Tratamiento farmacológico no incluido en el grado 1, transfusión sanguínea o necesidad de nutrición parenteral.

Grado 3: requiere procedimiento quirúrgico, endoscópico o radiológico

a. Grado 3A: sin anestesia general

b. Grado 3B: con anestesia general

Grado 4: Complicación vital, con ingreso en UCI

a. Grado 4A: disfunción de un órgano

Grado 4B: disfunción multiorgánica

Grado 5: muerte del paciente

En la revisión de Gouy et al (Gouy S. et al., 2012) vemos que del total de pacientes a las que se realizó linfadenectomía laparoscópica las complicaciones variaban entre un 0% y un 21%. Al comparar la laparoscopia trans y extraperitoneal no encontraron diferencias en cuanto a mortalidad, recurrencia o progresión, pérdida hemática y tiempo quirúrgico. Las complicaciones durante la cirugía más frecuentemente descritas fueron las vasculares y las urológicas; y las postoperatorias los linfocelos, seguido de otras menos frecuentes como los hematomas, obstrucción intestinal e infecciones urinarias (Tabla 31).

	Nº Casos	Vía	Complicaciones
<b>Recio (1996)</b>	12	Transperitoneal	0
<b>Vidaurreta (1999)</b>	91	Transperitoneal	1 lesión vena cava-laparotomía
<b>Dargent (2000)</b>	35	Transperitoneal Extraperitoneal	-
<b>Hertel (2002)</b>	101	Transperitoneal	2 lesiones vasculares 2 lesiones ureterales
<b>Vergote (2002)</b>	42	Transperitoneal Extraperitoneal	-
<b>Tillmanns (2007)</b>	18	Extraperitoneal	Linfocele
<b>Fichez (2007)</b>	81	Extraperitoneal	1 lesión vena cava 1 peritonitis
<b>Gil-Moreno (2011)</b>	87	Extraperitoneal	No intraoperatorias Postoperatorias: 2 hematomas 2 linfoceles 1 Infección del tracto urinario
<b>Le Blanc (2012)</b>	360	Transperitoneal Extraperitoneal	3 lesiones vasculares (cava, iliaca y gonadal) 5 hematomas 1 lesión vesical Postoperatorios: 3 conversión a laparotomía. 1 isquemia extremidad inferior 1 perforación sigma 1 obstrucción intestinal (hernia trócar)

Tabla 31: Complicaciones de la linfadenectomía paraaórtica laparoscópica, (Gouy S. et al, 2012)

En la serie de Uzan C. de 96 pacientes (Uzan C. et al., 2011) a las que se realizó linfadenectomía paraaórtica laparoscópica (89 retroperitoneal y 7 transperitoneal) 7 pacientes presentaron morbilidad grado I y II, 7 presentaron morbilidad grado III y una paciente grado IV. Los grados 3 correspondieron a punción de linfocelos sintomáticos, y el grado 4 corresponde a un fallo renal agudo. No se produjeron complicaciones quirúrgicas mayores y no hubo necesidad de conversión a laparotomía ni ningún paciente requirió transfusión.

En nuestra serie el 32,5% de las pacientes presentaron complicaciones (Figura 28). Las complicaciones intraoperatorias más frecuentes fueron las vasculares (4,6%) lo que coincide con lo descrito en la literatura. Respecto a las complicaciones postoperatorias la más frecuentes fue el linfocelo (11,6%) al igual que en lo publicado por otros autores y también se produjeron casos aislados de infección herida quirúrgica, íleo paralítico y eventración a través de la incisión del trócar.

Si dividimos este 32,5% por grupos vemos que la mayoría de las complicaciones fueron de grado 1 (60%) salvo las complicaciones vasculares que requirieron transfusión (2 casos de grado 2), 2 complicaciones de grado 3 (eventración, drenaje del absceso pélvico) y una de grado 5 por sepsis a raíz de infección de la herida quirúrgica. Esto supone un 10% de complicaciones mayores, lo que coincide con lo publicado por otros grupos. Cabe destacar que la celulitis, la hematuria y el íleo a pesar de ser complicaciones de grado 1 supusieron una estancia hospitalaria larga (13, 10 y 14 días respectivamente)

Respecto a los linfocelos, la ligadura exhaustiva de los vasos linfáticos principales, la apertura del peritoneo y el uso del bisturí harmónico han demostrado eficacia en disminuir su incidencia (Gouy S. et al, 2013). Además la edad, el IMC, el número de ganglios extirpados, y la afectación metastásica no se identificaron como factores de riesgo. Las metástasis de los puertos de entrada son raras y se relacionan en pacientes con metástasis macroscópicas

En nuestra serie el tiempo quirúrgico fue de 171:19  $\pm$  49:49 minutos y la estancia hospitalaria media fue de 5,4  $\pm$  3,2 días. La media de ganglios extraídos fue de 16,8 $\pm$ 2,97 ganglios. Esto coincide con lo publicado por otros grupos, por ejemplo en la serie de Uzan (Uzan C. et al., 2011) el tiempo quirúrgico medio fue de 185 minutos (rango 105-480), la media de adenopatías resecadas fue de 14,7 y la estancia media fue de 3 días (rango 2-12 días).

Otro de los aspectos a tener en cuenta de la estadificación quirúrgica es si la cirugía retrasa el inicio del tratamiento con radioquimioterapia. El retraso del inicio del tratamiento curativo con radioquimioterapia puede aumentar la mortalidad. El tiempo entre la primera consulta y el inicio de la radioquimioterapia no debe superar un mes, el efecto perjudicial del retraso del tratamiento es proporcional al tiempo de duplicación del tumor, si no es posible respetar este tiempo, la estadificación debe de ser mediante pruebas de imagen, no obstante los efectos en la supervivencia del retraso de la radioquimioterapia según se realice estadificación quirúrgica o clínica deben ser estudiados. (Gouy S et al, 2012).

En un estudio retrospectivo de Uzan et al (Uzan C. et al., 2011), de 96 pacientes a las que se realizó linfadenectomía paraaórtica (89 retroperitoneal/7 transperitoneal) no encontró diferencias significativas en el tiempo de inicio de



la radioquimioterapia en las pacientes con o sin morbilidad quirúrgica. Concluyen que la morbilidad de la linfadenectomía laparoscópica es baja y que las complicaciones no retrasan el inicio del tratamiento radioquimioterápico. En su serie la media de inicio del tratamiento es de 15 días (rango 3-49) y de 18 días (rango 3-42) en las pacientes que presentaran alguna complicación derivada de la cirugía y el tiempo medio de fin del tratamiento radioquimioterápico fue de 71 días (rango 49-133) y 72 (rango 50-123) en las pacientes con complicaciones quirúrgicas.

En nuestra muestra el tiempo medio hasta el final del tratamiento con radioquimioterapia fue mayor en el grupo de cirugía:  $134,3 \pm 57$  vs.  $174,7 \pm 65,7$  ( $p=0,009$ ) probablemente debido a que recibieron más dosis de radioterapia que a las que no se les practicó cirugía (mayor número de pacientes con radioterapia de campo extendido) . Aún así pese en que la literatura, se relaciona la mayor duración del tratamiento con un menor control local, en nuestra serie no parece influir en la supervivencia, ya que no encontramos diferencias entre ambos grupos. No obstante hay que tener en cuenta las limitaciones del número de pacientes y del tiempo de seguimiento.

Teniendo en cuenta por tanto, las posibles complicaciones de la cirugía y el posible retraso del tratamiento radioquimioterápico la estadificación quirúrgica sería sólo aceptable si las complicaciones severas fueran muy limitadas y para ello son necesarios equipos experimentados. En nuestra serie sólo se produjeron complicaciones mayores en el 10% de los casos y el retraso del final del tratamiento no modificó el pronóstico por lo que teniendo en cuenta estos datos y la mayor precisión diagnóstica, estaría justificada la estadificación quirúrgica.

Si analizamos el tratamiento adyuvante, en nuestra serie a pesar de los diferentes estadios, no hubo diferencias en los dos grupos en cuanto a realizar o no radioterapia externa y braquiterapia. En cambio sí hubo diferencias significativas en cuanto a la dosis recibida de radioterapia externa ya que el grupo de cirugía recibió una dosis significativamente mayor. En el grupo de cirugía, se encontró mayor tasa de afectación paraaórtica y por tanto se administró en más casos radioterapia de campo extendido (44,2% vs. 19,4%,  $p = 0,045$ ). No encontramos diferencias significativas en cuanto al número de pacientes que recibieron braquiterapia ni a la dosis que recibieron en ambos grupos, lo que es debido a que la braquiterapia depende de otros factores y no de la afectación paraaórtica. Por lo tanto se puede observar como la estadificación quirúrgica permite un tratamiento más óptimo a nivel de los campos de irradiación paraaórtica.

Donde si encontramos diferencias es el tipo de radioterapia ya que la HDR se empleó más en el grupo de cirugía (67,4% vs 41,9%) aún así los casos tratados con LDR y PDR corresponden a los casos más antiguos, mientras que en los últimos años la braquiterapia de elección es la HDR.

Otro aspecto a valorar es la mayor morbilidad tras la radioterapia del grupo sometido a linfadenectomía. En nuestra serie el 44,4% del grupo de pruebas de imagen no presentó complicaciones al igual que el 55,6% del grupo de linfadenectomía paraaórtica, por lo que no hubo diferencias entre los dos grupos (Tabla 21)

En el grupo de la linfadenectomía 3 de las complicaciones digestivas se produjeron en pacientes sometidas a linfadenectomía extraperitoneal y 1 en una paciente a la que se realizó laparotomía. La cistitis también se produjo en

una vía extraperitoneal, mientras que la fibrosis retroperitoneal apareció en una paciente a la que se le realizó la linfadenectomía transperitoneal.

Podemos ver por tanto que no hubo menor morbilidad ni en el grupo de pruebas de imagen, ni dentro del grupo de cirugía en las pacientes sometidas a laparoscopia extraperitoneal, al contrario de lo publicado por otros grupos, sin embargo debemos tener en cuenta el tamaño muestral.

Otras complicaciones frecuentes fueron las derivaciones urinarias (5 en el grupo de pruebas de imagen y 4 en el de linfadenectomía) y las fistulas vesico y rectovaginales (1 vs 2 y 2 vs 1 respectivamente). No hubo diferencias entre ambos grupos, lo que por otra parte es lógico al no haber ninguna intervención a ese nivel en el grupo de cirugía (Tabla 23).

Por último si analizamos la supervivencia del cáncer de cérvix en estadios avanzados vemos que la supervivencia en Europa a los 5 años es del 60%. Las tasas de supervivencia del cáncer de cérvix avanzado siguen siendo bajas y la persistencia de la enfermedad pélvica o la recurrencia loco-regional son la causa más frecuente de fallo del tratamiento. La presencia de un tumor primario “bulky” con áreas hipóxicas y la presencia de células malignas resistentes a la quimio o radioterapia, son las posibles razones para que se produzca el fallo del tratamiento (Singh RB. et al., 2013).

En nuestra serie la remisión en los dos grupos fue del 74,2 vs. 76,7% sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, tampoco hubo diferencias en cuanto a la persistencia lo que es justificable dado que la diferencia entre ambos grupos es la intervención a nivel paraaórtico no local. En cuanto a las

recidivas, las más frecuentes fueron las localizadas a distancia en ambos grupos (66,7 vs. 62,5%).

Respecto a las recidivas ganglionares en el grupo de estadificación con pruebas de imagen, de las 9 pacientes que recidivaron 3 de ellas presentaron afectación ganglionar. En el grupo de cirugía de las 8 recidivas 3 también fueron a nivel retroperitoneal, por lo que no encontramos diferencias.

En el grupo de pruebas de imagen, una de ellas había recibido radioterapia de campo extendido, mientras que las otras dos no. Del grupo de linfadenectomía, en dos casos la linfadenectomía fue negativa y no se ampliaron los campos paraaórticos y en el tercer caso se encontró un ganglio afecto de los 11 extraídos y no se amplió tampoco la radioterapia al campo paraaórtico.

Por último, otro aspecto interesante de la linfadenectomía paraaórtica es su repercusión en el pronóstico. Existen estudios retrospectivos que demuestran una mayor supervivencia en las pacientes estadiadas quirúrgicamente frente a las estadiadas mediante pruebas de imagen, por ejemplo, Gold MA et al. publican, para. En la última revisión de la Cochrane (Brockbank E. et al., 2013) sólo encuentran un ensayo clínico (Lai CH. et al., 2003) randomizado que compara la estadificación quirúrgica con el clínico (pruebas de imagen) y en este estudio se encuentra una mayor supervivencia e intervalo libre de enfermedad en el grupo de pruebas de imagen de forma significativa. Además no encuentran diferencias en el número de pacientes que experimentan morbilidad severa. Sin embargo este estudio puede tener sesgos ya que la morbilidad quirúrgica en este ensayo fue muy alta, sólo se incluían 30 pacientes en cada brazo y había cierta tendencia en el brazo de cirugía a pacientes con peores factores pronósticos... Posteriormente Gold et al

incluyendo tres ensayos randomizados del GOG (GOG 85, GOG 120, GOG 165) (n=685) observó que la estadificación quirúrgica tenía un efecto pronóstico en la supervivencia global e intervalo libre de enfermedad, además las recurrencias paraaórticas se reducían en el grupo de linfadenectomía paraaórtica, demostró una mayor supervivencia en el grupo de linfadenectomía en los estadios III y IV (supervivencia libre de enfermedad 49% vs 36% y supervivencia global 54 vs 40%) (Gold MA. et al., 2008). Aún así este ensayo también presenta sesgos por lo que debe interpretarse con cautela (los datos se obtienen de tres ensayos diferentes y la distribución de los grupos no parece adecuada). Finalmente un estudio de Gouy et al. (Gouy S. et al., 2012) demostró que la supervivencia de las pacientes con afectación paraaórtica <5mm, estadificadas mediante linfadenectomía paraaórtica, era similar a la de las pacientes sin afectación paraaórtica, dándole cierto valor terapéutico a la linfadenectomía.

Para confirmar el efecto terapéutico de la linfadenectomía paraaórtica haría falta un ensayo randomizado con 4600 pacientes y poder demostrar el teórico beneficio del 4-5% en la supervivencia, lo que es muy difícil de conseguir teniendo en cuenta la incidencia de cáncer de cérvix avanzado en los países desarrollados. En la actualidad hay ensayos clínicos en marcha para valorar el efecto de la supervivencia de la estadificación quirúrgica como el LILACS (Lymphadenectomy In Locally Advanced Cervical Cancer Study), que compara la estadificación quirúrgica y radiológica en pacientes con cáncer de cervix estadio IB2-IV.

A pesar de que existen estudios que han demostrado un aumento significativo de la supervivencia al realizar la estadificación quirúrgica previa a la

quimiorradioterapia, atribuyendo un papel a la resección completa tanto de macrometástasis como de micrometástasis (Martinez A. et al, 2010), en nuestra serie no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el intervalo libre de enfermedad ni en la supervivencia global entre ambos grupos. Por tanto aunque no podemos atribuir un efecto terapéutico a la linfadenectomía paraaórtica (Figuras 56 y 57), esto se puede atribuir al tamaño muestral, ya que las pacientes infra-estadificadas por pruebas de imagen y que por tanto no recibieron radioterapia de campo extendido no son suficientes para encontrar diferencias entre las tasas de recidiva o la supervivencia en el tiempo de estudio. Probablemente es necesario más tiempo de seguimiento y un tamaño muestral mayor para encontrar diferencias significativas.

Además lo que si demuestra nuestra serie, es que existen diferencias estadísticamente significativas en el cambio de estadio tumoral al realizar la estadificación quirúrgica y en la cantidad de pacientes que reciben radioterapia de campo extendido gracias a la detección de adenopatías a este nivel. Si analizamos esto es lógico pensar que la linfadenectomía paraaórtica debe influir en el pronóstico, ya que al realizar el estudio ganglionar mediante cirugía detectamos más afectación ganglionar que con la mejor de las pruebas de imagen (LPA 48% vs PET 19%) y optimizamos el diagnóstico y el tratamiento. Otra cuestión es la influencia per se de la linfadenectomía, no solo su papel en el diagnóstico y tratamiento correcto, sino por ejemplo el papel del debulky ganglionar, de la resección de micrometástasis... pero para esto harán falta nuevos ensayos clínicos con mayor potencia estadística.

## CONCLUSIONES:

---

## CONCLUSIONES

- A pesar de quedar claro la mayor exactitud de la estadificación quirúrgica, respecto a las tasas de supervivencia e intervalo libre de enfermedad no existen diferencias entre ambos grupos, aunque hay que tener en cuenta la limitación del tamaño muestral y la diferencia entre los tratamientos administrados.
- La clasificación de la FIGO presenta inexactitud en la estadificación respecto a la estadificación postquirúrgica (pTNM).
- Las pruebas de imagen preoperatorias no se correlacionan de manera precisa con la afectación real (anatomía patológica) y por tanto la linfadenectomía paraaórtica laparoscópica extraperitoneal debería ser el gold estándar para la evaluación de esta región y la planificación del tratamiento.



## BIBLIOGRAFIA:

---

## BIBLIOGRAFIA:

- AJCC Cáncer Staging manual, 7<sup>th</sup> edition. Springer. New York Dardrecht, 2010.
- Ballester M, Chereau E, Werkoff G, Zilberman S, Darai E, Rouzier R. Laparoscopic lumbo-aortic lymph node dissection. *Journal of visceral surgery* 2010;148:e273-e278
- Benedetti-Panici P, Maneschi F, Scambia G, Greggi S, Cutillo G, D'Andrea G, et al.: Lymphatic spread of cervical cáncer: An anatomical and pathological study based on 225 radical hysterectomies with systematic pelvic and aortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 1996;62:19–24.
- Berman ML, Keys H, Creasman W, , DiSaia P, Bundy B, Blessing J. Survival and pattens of recurrence in cervical cáncer metastático to periaortic lymph nodes. A Ginecology Oncology Group study . *Ginecol Oncol* 1984;19:8-16
- Berrington de González A, Green J, International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical cáncer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cérvix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cáncer* 2007; 120:885.
- Bipat S, Glas AS, Van Der Velden J, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Review. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2003;Oct;91(1):59-66
- Cartron G., Leblanc E, Ferron G, Martel P, Narducci F, Querleu D. Complications of laparoscopic lymphadenectomy in gynaecologiconcology. A series of 1102 procedures in 915 patients. *GynécologieObstétrique&Fertilité*. 2005;33:304–314

- Cheung TH, Lo K, Yim SF, Yau SH, Yu MY, Yeung WK. Debulking metastatic pelvic nodes before radiotherapy in cervical cancer patients: a long-term follow-up result. *Int J Clin Oncol* 2011;16:546–552
- Childers J, Hatch KD, Tran A, Surwit E. Laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol*.1993;82:741-747
- Choi HJ, Roh JW, Seo SS, et al.: Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/ computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: A prospective study. *Cáncer* 2006;106:914 – 922.
- Cíbula D, Abu-Rustum NR. Pelvic lymphadenectomy in cervical cáncer-surgical anatomy and proposal for a new classification system. *Gynecol Oncol* 2010;116:33-37
- Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124: 496-501
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey IN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250: 187-196.
- Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas, number 35,2002. *ObstetGynecol* 2002; May;99:855-67.
- Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, Paley PJ, Carson LF, Twiggs LB. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma: the case for lymph node debulking. *Cáncer* 1998; 82:2241.
- Curcillo PG 2<sup>nd</sup>, Wu AS, Podolsky ER, Graybeal C, Katkhouda N, Saenz A, et al. Single-port access cholecystectomy: a multi-institutional report of the first 297 cases. *Surg Endosc*.2010 24(8):1854-60.

- Dargent D, Ansquer Y, Mathevet P. Technical development and results of left extraperitoneal laparoscopic paraaortic lymphadenectomy for cervical cancer. *GynecologicOncology* 2000;77:87-92.
- Decker MA, Burke JJ 2nd, Gallup DG, Silverio RW, Weems D, Duttonhaver J, et al. Completion hysterectomy after radiation therapy for bulky cervical cancer stages IB, IIA, and IIB: complications and survival rates. *Am J ObstetGynecol* 2004; 191:654.
- Escobar P, Fader A, Rasool N Espalliat LR. Single-port Laparoscopic pelvic and para-aortic lymph node sampling or lymphadenectomy. *Int J GynecologicalCancer* 2010;20(7):1268-1273
- FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2009;105:103–104.
- Gien LT, Covens A. Lymph Node Assessment in Cervical Cancer: Prognostic and Therapeutic Implications *Journal of Surgical Oncology* 2009;99:242–247
- Grigsby PW. The prognostic value of PET and PET/CT in cervical cancer. *Cancer Imaging* 2008;8:146-155.
- Grigsby PW. Role of PET in gynecologic malignancy. *Curr Opin Oncol.* 2009 Sep;21(5):420-4.
- Gold MA, Tian C, Whitney CW, Rose PG, Lanciano R. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma. *Cancer.* 2008 May 1;112(9):1954-63
- Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-Gauthier H, Querleu D. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol* 2012;13:e212-20

- Hackett TE, Olt G, Sorosky JI, Podczaski E, Harrison TA, Mortel R. Surgical predictors of para-aortic metastases in early-stage cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;59:15–19.
- Hardisson D. Carcinoma de cérvix. Tipos histológicos y factores pronósticos. X congreso virtual hispanoamericano de anatomía patológica. 2009.
- Havrilesky LJ, Kulasingamb SL, Matchar D, Myers E. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 97 (2005) 183–191
- Henriksen E. The lymphatic spread of carcinoma of the cervix and of the body of the uterus; a study of 420 necropsies. *Am J ObstetGynecol.* 1949 Nov;58(5):924-42.
- Hertel H, Köhler C, Elhawary T, Michels W, Possover M, Schneider A. Laparoscopic staging compared with imaging techniques in the staging of advanced cervical cancer. *GynecolOncol* 2002; 87:46.
- Holschneider C.H. Invasive cervical cancer: Epidemiology, clinical features, and diagnosis. UpToDate, Noviembre 2008
- Kang S, Kim SK, Chung DC, Seo SS, Kim JY, Nam BH, Park SY. Diagnostic value of (18)F-FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: a metaanalysis. *J Nucl Med.* 2010 Mar;51(3):360-7.
- Kim PY, Monk BJ, Chabra S, Burger RA, Vasilev SA, Manetta A, et al. Cervical cancer with paraaortic metastases: significance of residual paraaortic disease after surgical staging. *GynecolOncol* 1998; 69:243.
- Kim TJ, Lee YY, Chan HH, Kim CJ, Choi CH, Lee JW et al. Single port-access laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy: a comparison of perioperative outcomes. *SurgEndosc* 2010;24(9):2248-52).
- Lai CH, Huang KG, Hong JH, Lee CL, Chou HH, Chang TC, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic)

versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecological Oncology* 2003;89:160–7.

- Lambaudie E, Cannone F, Bannier M, Buttarelli M, Houvenaeghel G. Laparoscopic extraperitoneal aortic dissection: does single-port surgery offer the same possibilities as conventional laparoscopy. *SurgEndosc*, 2012;26:1920-1923.
- Lea JS, Sheets EE, Duska LR, Miller DS, Schorge JO. Early-stage cervical adenocarcinoma treated by surgical intent: The role of para-aortic lymph node dissection. *Gynecol Oncol* 2002;84:285–288.
- Leath CA, Straughn JM. Chemotherapy for advanced and recurrent cervical carcinoma; results from cooperative groups trial. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 251-257
- Le Blanc E, Narducci F, Frumovitz M, Lesoin A, Castelain B, Baranzelli MC. et al. Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 105:304-311.
- Lee DW, Lee KH, Lee JW, Park ST, Park JS, Lee HN. Is Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery More Effective Than Radiation Therapy for Stage IIB Cervical Cancer?. *Int J Gynecol Cancer*.2013 Sep; 23(7): 1303-10.
- Lee JM, Lee KB, Lee SK, Park CY. Pattern of lymph node metastasis and the optimal extent of pelvic lymphadenectomy in FIGO stage IB cervical cancer. *J ObstetGynaecol Res* 2007;33:288–293.
- Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J ClinOncol* 2002;20:688 – 693.
- Lorvidhaya V, Tonusin A, Changwiwit W, Chitapanarux I, Srisomboon J, Wanwilairat S, Chawapun N, Sukthomya V. High-dose-rate afterloading

brachytherapy in carcinoma of the cervix: an experience of 1992 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Mar 15;46(5):1185-91.

- Marnitz S, Köhler C, Roth C, Füller J, Hinkelbein W, Schneider A. Is there a benefit of pretreatment laparoscopic transperitoneal surgical staging in patients with advanced cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2005; 99:536.
- Marnitz S, Köhler C, Bongardt S, Braig U, Hertel H, Schneider A. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:35-44
- Martin C.M, O'leary J.J. Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers. *Best Pract and Res Clin Obst and Gyn*. 2011;25:605-615
- Martinez A, Mery E, Ferron G, Querleu D. Incidence of micrometastasis in histologically negative para-aortic lymph nodes in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2010;119: 76-80
- Meva J, Chaudhary RK, Bhaduri D, Bhatia M, Hatti S, Ba R. Lacunae International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification for cervical carcinoma. Observational study using TNM classification as comparator. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1071-1077.
- Moore KN, Gold MA, McMeekin DS, Walker JL, Rutledge T, Zorn KK. Extraperitoneal para-aortic lymph node evaluation for cervical cancer via Pfannenstiel incision: Technique and peri-operative outcomes. *Gynecol Oncol* 2008 Mar;108(3):466-471
- Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high risk cervical cancer. *N. Engl J Med* 1999;340:1137-1143
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153 – 156.

- Pearcey RG et al. National cancer institute of Canada Clinical trials Group: randomized trial: concurrent CDDO + RT vs RT alone for patients with locally advanced cervix cancer. ASCO 20-23 mayo 2000. Abst. 1497
- PDQ database. Cervical cancer. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2006. Disponible en: [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov).
- Piver MS. Extended field irradiation in the treatment of patients with cervical carcinoma involving biopsy proven para-aortic nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984 Oct;10(10):1993-4
- Potish R.A, Twigg L.B. On the lack of demonstrated clinical benefit of neoadjuvant cisplatin therapy for cervical cancer. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1993; 27:975-979
- Scheffer TE, Winter K, Kwon JS, Sthur K, Balaraj K, Yaremko BP, et al. A phase II study of bavituzumab in combination with definitive radiotherapy and cisplatin chemotherapy in untreated patients with locally advanced cervical carcinoma: preliminary results of RTOG 0417. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2012;83:4-1179-1184.
- Singh RB, Chander S, Mohanti BK, Pathy S, Kumar S, Bhatla N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin followed by chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: A pilot study. *Gynecol Oncol* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.01.011>
- Rose P, Bundy BN, Watkins EB. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Eng J Med* 1999;349:1144-1151
- Rotman M, Pajak TF, Choi K, Clery M, Marcial V, Grisby PW Et al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic nodes in stages IIB and Bulky IB-IIA cervical carcinoma. Ten years treatment results of RTOG 79-20. *Jama* 1995;274:387-393
- Ryu SY, Lee WM, Kim K, Park SI, Kim BJ, Kim MH, et al. Randomized clinical trial of weekly vs. triweekly cisplatin-based chemotherapy



concurrent with radiotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):e577-81.

- Sakuragi N, Satoh C, Takeda N, Hareyama H, Takeda M, Yamamoto R, et al. Incidence and distribution pattern of pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with stages IB, IIA and IIB cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. *Cancer* 1999;85:1547 – 1554
- Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma. *JAMA*. 2007 Nov 21;298(19):2289-95.
- Schmitz MJ, Nahhas WA, Clark MA, Brown M. Stage IB carcinoma of the cervix: Are all staging tests and procedures necessary? *Eur J Gynaecol Oncol* 1994;15:199 – 204.
- Siu SSN, Cheung TH, Lo KWK, Yim SF, Chung TK. Is common iliac lymph node dissection necessary in early stage cervical carcinoma? *Gynecol Oncol* 2006;103:58 – 61
- Stegeman M, Louwen M, van der Velden J, et al. The incidence of parametrial tumor involvement in select patients with early cervix cancer is too low to justify parametrectomy. *Gynecol Oncol* 2007;105:475–480.
- Stehman FB, Bundy BN, DiSaia PJ, Keys HM, Larson JE, Fowler WC. Carcinoma of the cervix treated with radiation therapy: a multi-variate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991;67:2776-2785
- Sugawara Y, Eisbruch A, Kosuda S, Recker BE, Kison PV, Wahl RL. Evaluation of FDG-PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med* 1999;40:1125 – 1131.
- Tsubamoto H, Maeda H, Kanazawa R, Ito Y, Ohama N, Hori M, et al. Phase II trial on neoadjuvant intravenous and trans-uterine arterial chemotherapy for locally advanced bulky cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* (2013) <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.01.007>

- Uzan C, Souadka A, Gouy S, Debeare T, Duclos J, Lumbroso J, et al.. Analysis of morbidity and clinical implications of laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in a continuous series of 98 patients with advanced cervical cáncer and negative PET-CT imaging in the para-aortic area. *The oncologist* 2011;16:1021-1027.
- Vergote I, Amant F, Berteloot P, Van Gramberen M. Laparoscopic lower paraaortic staging lymphadenectomy in stage IB2, II, and III cervical cáncer. *Int J Gynecol Cáncer* 2002; 12: 22–26.
- [www.cáncer.org](http://www.cáncer.org) tasas de supervivencia para el cáncer de cuello de útero.
- Yang WT, Lam WW, Yu MY, Cheung TH, Metreweli C. Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma. *Am J Roentgenol* 2000;175: 759–766.
- Zanvettor PH, Filho DF, Neves AR, Amorim MJ, Medeiros SM, Laranjeiras LC, et al. Laparoscopic surgical staging of locally advanced cervix cáncer (IB2 to IVA):i nitial experience. *GynecolOncol*, 2011;120: 358-361

## ANEXOS

---

## ANEXO 1

### HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Fecha inicio:

Grupo 1/2

Edad:

Talla:  
IMC:

Peso:

Pre/peri/post menopáusica

Modo presentación:

VPH (tipo)

AP:

Grado diferenciación.:

ILV si/no/?

Estadio FIGO:

TNM:

Clínica:

- Tamaño:
- Parametrio no/dudoso/dch/izq/bilateral
- Vagina 1/3 sup , 1/3 inf ...

	TAC	RMN	PET	AP
Tamaño				
Parametrio				
Vagina				
Cuerpo ut				
Vejiga/recto				
Pelvicos				
Paraaórticos				
Inguinales				

Eco:

Cito orina:

Rectoscopia:

Hidronefrosis si/no

Ganglios pelv pretatramiento si/no

Paraaórticos: si/no

	Linfa pélvica	Linfa paraaórtica
Positiva/negativa		
Ganglios totales		
Ganglios positivos		
Via (LPT, LPS, trans, retro..)		

Cirugía:

- Fecha:
- Días ingreso:
- Tiempo qx:
- Complicaciones:

Otras cirugías:

Radioterapia externa: si/no    Dosis:    Campo extendido: si/no

Braquiterapia: si/no tipo:    Dosis:

Quimioterapia: si/no    Fármacos:    Ciclos:

Fin tratamiento (fecha):

Remisión si/no

Persistencia: si/no    Tratamiento:

Recidiva:

- Si/no
- Lugar:
- Fecha/Tiempo tras fin tto:
- Tratamiento:

Complicaciones:

Ultima revisión:    Status:

Muerte: si/no    Fecha/tiempo posttto:    Causa: